1973

UNIVERSITE de PARIS VII

Faculté de Médecine Lariboisière - Saint-Louis

10

THESE

pour le

Doctorat en médecine

présentée et publiquement soutenue le 1973

par Jean-Pierre LEROY

né le 12 novembre 1944 à Enghien-les-Bains (95)

ETUDE de l'EXPOSITION au MERCURE : ASPECTS ECOLOGIQUES et PROFESSIONNELS

Président : Monsieur le Professeur Michel GAULTIER

UNIVERSITE de PARIS VII

Faculté de Médecine Lariboisière - Saint-Louis

T H E S E

pour le

Doctorat en médecine

présentée et publiquement soutenue le 1973

par Jean-Pierre LEROY

né le 12 novembre 1944 à Enghien-les-Bains (95)

ETUDE de l'EXPOSITION au MERCURE : ASPECTS ECOLOGIQUES et PROFESSIONNELS

Président : Monsieur le Professeur Michel GAULTIER

M. Gaultier

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE DE MEDECINE PARIS - LARIBOISIERE - SAINT-LOUIS

CORPS PROFESSORAL

Année 1972 - 1973

DOYENS HONORAIRES : Professeur J. BERNARD, Professeur J.J. BERNIER

PROFESSEURS HONORAIRES : M. AUBRY, C. LAUNAY, R. WORMS.

Doyen : Professeur Et. FOURNIER

PROFESSEURS

Dermatologie

G. DEGOS	Prof. de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
F. DUPERRAT	Prof. de Dermatologie
J. CIVATTE	Prof. Agrégé
A. PUISSANT	Prof. Agrégé
S. BELAICH	Prof. Agrégé

Rhumatologie

S. DE SEZE	Prof. de Clinique Rhumatologique
A. RYCKEWAERT	Prof. Agrégé
M. KAHN	Prof. Agrégé
A. DRYLL	Prof. Agrégé

Gastro-Entérologie

J.J. BERNIER	Prof. de Clinique gastro-entérologique
J.P. FERRIER	Prof. Agrégé
J.C. RAMBAUD	Prof. Agrégé

Endocrinologie

J. CANIVET	Professeur
G. CATHELINEAU	Prof. Agrégé

Médecine

D. KUNTZ	Prof. Agrégé
J. ROUFFY	Prof. Agrégé

Chirurgie

J. PERROTIN	Prof. de Pathologie Chirurgicale
P. HAUTEFEUILLE	Prof. Agrégé

Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie Plastique

P. BANZET	Prof. Agrégé
J. WITWOET	Prof. Agrégé

Neuro-Chirurgie

R. HOUDART	Professeur
J. COPHICNON	Prof. Agrégé

Hématologie

J. BERNARD	Prof. de Clinique des maladies du sang
J. DAUSSET	Prof. d'Immunologie Hématologie
M. BOIRON	Professeur
M. SELIGMANN	Professeur
Y. NAJEAN	Prof sans chaire
J. CAEN	Prof. Agrégé
J. COLOMBANI	Prof. Agrégé
C. JACQUILLAT	Prof. Agrégé
G. SCHAISON	Prof. Agrégé

Cardiologie

Y. BOUVRAIN	Prof. de Clinique Cardiologique
J.J. WELTI	Prof. sans chaire
H. SLAMA-CHALOUM	Prof. Agrégé
R. GOURGON	Prof. Agrégé
G. MOTTE	Prof. Agrégé

Thérapeutique

M. LAMOTTE	Prof. de Clinique Thérapeutique
J.M. SEGRESTAA	Prof. Agrégé

Toxicologie

M. GAULTIER	Prof. de Clinique Toxicologique
P. GERVAIS	Prof. Agrégé

Médecine Légale

E. FOURNIER	Prof. de Médecine Légale & Toxicol.
M.L. EFTHYMIOU	Prof. Agrégé

Pathologie Expérimentale

F.P. MERKLEN	Prof. de Pathologie Expérimentale
F. COTTENOT	Prof. sans chaire

Parasitologie

M. LARIVIERE	Professeur

Neurologie

D. PEPIN — Prof. sans chaire

Psychiatrie adulte

A. GORCEIX — Prof. Agrégé

Psychiatrie Infantile

M. DUGAS — Prof. Agrégé

Pédiatrie

H. LESTRADET — Prof. sans chaire
B. LABRUNE — Prof. Agrégé

Gynécologie Obstétrique

P. MORIN — Professeur
P. ENGELMANN — Prof. Agrégé

Urologie

C. CHATELAIN — Prof. Agrégé

Oto-Rhino-Laryngologie

P. PIALOUX — Prof. de Clinique d'Oto-Rhino Laryngologie
G. FREYSS — Prof. Agrégé

Pneumo-Phtisiologie

L. ISRAEL — Prof. Agrégé

Ophtalmologie

M. FONTAINE — Prof. Agrégé

Histologie

J. LAVEDAN — Prof. sans chaire
M. MAILLET — Prof. Agrégé
C. BOUTON — Chargé de Cours

Anatomie-pathologique

J. ROUJEAU — Professeur
N. CHELLOUL — Prof. Agrégé

Bactériologie

Y. PEROL — Prof. Agrégé

Anesthésiologie

J.F. MONTAGNE — Prof. Agrégé
E. ECHTER — Prof. Agrégé

Radiologie

M. LAVAL-JEANTET — Prof. Agrégé
M.C. PLAINFOSSE — Prof. Agrégé
R. DJINDJIAN — Prof. Associé

Pharmacologie

P. LECHAT — Professeur

Biophysique

A. DJOURNO — Prof. de Physique médicale
M. BURGEAT — Prof. Agrégé
M. DUVELLEROY — Prof. Agrégé

Physiologie

A. TEILLAC — Prof. sans Chaire
J. P. MARTINEAUD — Prof. sans Chaire
H. MAMO — Prof. Agrégé

Biochimie

R. BOURRILLON — Professeur
P. TIOLLAIS — Prof. Agrégé
Y. GOUSSAULT — Chargé de Cours

Anatomie

J.P. LASSAU — Prof. Agrégé

Psychologie

L. MOOR — Chargé de Cours

MEDECINS, CHIRURGIENS & SPECIALISTES DES HOPITAUX

M.M. BARCAT Jean - BENNET Jean - CALVET Jean - CHARLEUX Henri - COUINAUD Claude - DESPREZ-CURELY Jean-Paul - DUBOST Claude - FRIEZ Pierre - de GRACIANSKY Pierre - GRENET Pierre - HELIE Jules - HERRAULT André - LABAYLE Jean-André - LANCE Marcel - LAROCHE Jean-François - MARIE René - MAY Jean—Pierre - PESTEL Maurice - RICHARD Claude - SARAUX Henri - VIGNAUD DUPUY de ST-FLORENT Georges -

DIRECTEURS D'ENSEIGNEMENT CLINIQUE

M.M. ACCARD Jean-Loup - ALBERTIN Frédéric - BARDIAUX Maurice - BENARD BERTRAND Y. BITOUN Georges - CALLEROT Louis - Mme CHAIGNEAU Hélène -
M.M. CHALANSET René CHAOUAT Yves - DELANOE Yves - DELTEIL Pierre - DESFOSSES Louis- DURAND Claude - ELBAZ Pierre - ELIACHAR Edouard - FERREZ Bernard - GANEM Jean - Mme GIACOMINI Thérèse - M.M. GOUDAL Henri - GRUPPER Charles - HUGUET Jean-Claude - KALMANSON Daniel - LEFEVRE Lucien - LOGEAY René - LIBESKING Marcel - MARTIN-DUPRAY Daniel - MARTINETTI J. -
Mme MAY Véra - M.M. MAZZA Roger - MIKOL François - NEHLIL Jacques -
M.M. PARIENTE Philippe - PARIENTE Maurice - PASQUIER Pierre - PIRET Jean-Marie PLANE Jean-Louis - POUJOL Jean — RACINE Yves - RENE Louis - Mme RENIE Odile.

A Monsieur le Professeur FOURNIER

Doyen de la Faculté de Médecine Lariboisière-Saint Louis

A Madame le Professeur Agrégé EFTHIMIOU

A Madame le Docteur CONSO

A Madame le Docteur DIAMANT-BERGER

A Monsieur le Docteur BARTHELEMY

A Monsieur le Docteur LASSABLIERE

qui ont bien voulu nous guider dans notre travail.

A MES PARENTS

dont le dévouement m'a permis d'entreprendre et de de poursuivre mes études de médecine.

A MA SŒUR

qui m'a aidé dans la réalisation pratique de ce travail.

———

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. GAULTIER

qui m'a suggéré l'idée de cette thèse et m'a fait l'honneur d'en accepter la présidence.

A mes maîtres dans les hôpitaux,

Monsieur le Professeur BOUVRAIN - Hôpital Lariboisière

Monsieur le Professeur GAULTIER - Hôpital Fernand Widal

Monsieur le Professeur de GRACIANSKI - Hôpital Saint-Louis

Monsieur le Professeur HOUDART - Hôpital Lariboisière

Monsieur le Professeur MALLET - Hôpital des Enfants Malades

Monsieur le Professeur MIALARET - Hôpital Saint-Louis

Monsieur le Professeur de SEZE - Hôpital Lariboisière

Monsieur le Professeur TURIAF - Hôpital Bichat

Monsieur le Docteur DEHELLY - Hôpital de Fontainebleau

INTRODUCTION

L'intoxication de l'homme par le mercure est connue depuis plus de 20 siècles. Jusqu'à 1950, il s'agissait uniquement d'une intoxication PROFESSIONNELLE par des dérivés INORGANIQUES, les seuls utilisés alors dans l'industrie. Grâce à la législation et aux mesures préventives mises en place en France depuis 1913, l'hydrargyrisme est une maladie actuellement beaucoup moins fréquente.

Malheureusement, depuis 1950, on assiste à un nouveau type d'intoxication d'origine mercurielle, assez différent de l'hydrargyrisme classique. La contamination n'est plus professionnelle, mais ECOLOGIQUE, c'est-à-dire due à la pollution de l'environnement. Les responsables de cette nouvelle pathologie sont les dérivés ORGANIQUES du mercure.

Parallèlement, la sensibilité des méthodes de dosage a fait de tels progrès que l'on retrouve du mercure pratiquement dans tous les tissus vivants, végétaux ou animaux. Où finit le normal, où commence le pathologique ? C'est ce que cherchent à définir les Comités internationaux (F.A.O. - W.H.O.(1)).

Le but de notre travail est, dans un premier temps, de passer en revue les problèmes actuels de l'exposition écologique du mercure :

- en reprenant la description de cette nouvelle pathologie (maladie de MINAMATA),

---

(1) World Health Organization : Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

- en présentant l'état actuel des connaissances sur le métabolisme du mercure dans les milieux sédimentaires ou vivants, ainsi que les travaux en cours sur le mécanisme intime de l'action de ce métal au niveau cellulaire (Luxembourg : Commission des Communautés Européennes, juillet 1973),

- en faisant le point des normes actuelles de concentration maxima admissible (C.M.A.) dans l'alimentation.

Dans un deuxième temps, nous reprendrons le problème de l'hydrargyrisme à la lumière des dosages urinaires et sanguins. Dans une affection, dont le début est progressif et insidieux, il serait en effet capital de disposer de critères d'intoxication à un stade précoce.

C'est dans ce but que nous présentons l'expérience du Service du Professeur GAULTIER (à travers sa consultation des maladies professionnelles) et les résultats de l'enquête effectuée dans deux Sociétés de la région parisienne (dosages systématiques, urinaires ou sanguins chez des sujets exposés au mercure inorganique).

°

° °

TABLE des ABREVIATIONS

M.A.C.	-	Maximum Allowable Concentration
C.M.A.	-	Concentration Maxima Admissible (traduction de M.A.C.)
γ	-	gamma = microgramme = 10^{-6} gramme
ppm	-	partie par million
ppb	-	partie par MILLIARD - et non par billion (en américain, billion signifie ... milliard)
coll.	-	collaborateurs
Hg	-	mercure
HgU	-	mercure urinaire
HgS	-	mercure sanguin

I. GENERALITES sur le MERCURE

1. HISTORIQUE

Le mercure est connu depuis la plus haute antiquité. A la fin du siècle dernier, SCHLIEMANN découvrait, en effet, dans le tombeau de KURNA en Egypte, un petit vase plein de mercure remontant à 16 ou 15 siècles avant notre ère. Dans les papyrus grecs trouvés à Thèbes, le nom de "vif argent" est associé à de nombreuses recettes. Les Phéniciens savaient utiliser le mercure 700 ans avant J.C. Pline, dans son "Historia Naturalis", désigne le mercure par "Hydrargyrum" et indique que toutes les substances, l'or excepté, flottent sur lui (DUVAL) (54).

Depuis toujours, le mercure, peut-être à cause de son état liquide ou de son aspect brillant, est entouré d'une aura de mystère et de mysticisme ; il a occupé une place de choix dans les sciences occultes et son nom est inséparable de l'alchimie. READ (1936) (195), dans une étude sur les origines de la chimie, a recensé pas moins d'une centaine de synonymes de ce corps : Lion Vert, Fourneau Secret, Oiseau d'Hermès, Rosée de Mai ... Pour les alchimistes du moyen-âge, le mercure était de l'or vivant et la mère des métaux.

Le terme mercure commença à être employé au XVIIème siècle ; on donnait, en effet, aux métaux connus à cette époque, les noms des planètes. C'est seulement pendant l'hiver de 1759 à Saint-Pétersbourg que BRAUN observa le mercure à l'état solide (un hiver rigoureux quand on sait que le mercure se solidifie à -39° !).

Depuis deux siècles, ce sont les applications industrielles du mercure qui sont devenues prépondérantes. L'utilisation alchimique de ce métal s'est transformée en un emploi pharmaceutique qui reste cependant accessoire.

2. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

Le mercure est le seul métal liquide à température ordinaire ; il est de couleur blanc d'argent, très mobile, très brillant quand il est pur. Sa densité est élevée : 13,6 à 0°. Son point d'ébullition est de 357° et il se solidifie à -39°.

On peut constater sans difficulté que le mercure émet des vapeurs perceptibles même à froid : une feuille d'or suspendue au-dessus d'un bain de mercure blanchit peu à peu par formation d'un amalgame. C'est en effet sa propriété chimique fondamentale que de donner à froid des amalgames avec la plupart des métaux (les exceptions sont le fer, le nickel, l'aluminium, le cobalt et le platine).

Le mercure est volatil ; l'air se trouvant au-dessus d'une cuve de 1 m^3 et de 0,5 m^2 de surface contient (FABRE et TRUHAUT 1965) (60) :

- 1,86 mg de mercure/m^3 à 5 cm de la cuve
- 1,26 mg de mercure/m^3 à 30 cm de la cuve
- 0,85 mg de mercure/m^3 à 1 m de la cuve

Le mercure a été considéré pendant longtemps comme fournissant des ions Hg^+ monovalents correspondant à des dérivés mercureux et des ions Hg^{++} bivalents se rapportant aux composés mercuriques. On sait maintenant que cela n'est pas exact ; IL N'EXISTE QUE DU MERCURE BIVALENT (DUVAL 1968) (54). Les dérivés mercureux sont, en effet, peu nombreux et peu stables ; de même, il est difficile de préparer des complexes de mercure monovalent. L'ion mercureux devrait donc être appelé dimercurique.

Le mercure est peu altérable à l'air à la température ordinaire ; cependant, à la longue, sa surface se recouvre d'une couche terne de sous-oxyde Hg2O.

Dans le cadre de ce travail, nous retenons surtout la propriété d'émettre des vapeurs à température ordinaire ; c'est la clef de voûte de la toxicologie du mercure : l'atmosphère des ateliers où l'on emploie ce métal est, en effet, constamment chargée de vapeurs mercurielles (JENNY) (110).

3. ETAT NATUREL

Le mercure existe parfois à l'état métallique. Certaines zones de schistes sont imprégnées de fines gouttelettes de mercure (Idria, Italie) ; à Almaden (Espagne) ou à New-Almaden (Californie), il se présente en petites nappes. Mais la forme habituelle est le minerai. Le plus fréquent et le seul exploité est le sulfure mercurique rouge ou CINABRE, rarement pur. Il est dans la majorité des cas mélangé à de l'argile, à des roches siliceuses ou à du calcaire. La teneur en mercure y est en général inférieure à 2 %. Le minerai contient souvent du cuivre, de l'argent, du plomb.

L'exploitation des mines s'effectue en galeries. Le cinabre est peu dangereux. Le risque est plus grand lorsqu'il s'agit de mercure sous forme de métal (DEROBERT) (48).

A titre indicatif, la production mondiale de mercure était de 250 000 flasks de 38 kilos en 1965. Cette production augmente d'année en année.

- Principaux pays producteurs de mercure (% de production mondiale) -

Espagne	30 %	Chine	10 %
Italie	20 %	U.S.A.	5 %
U.R.S.S.	15 %	Mexique	5 %

(d'après GOLDWATER 1972) (89)

4. EXTRACTION

Le minerai doit être concassé, puis séché. On le soumet ensuite au grillage dans des fours appropriés. Le soufre du cinabre est oxydé, transformé en anhydride sulfureux. Le mercure est ensuite débarrassé des impuretés, "des noirs", qui, du fait de la densité élevée de ce métal, flottent à sa surface. Ce nettoyage, autrefois effectué à la main, était une opération dangereuse. Actuellement, la décantation se fait automatiquement, de même que le remplissage des flasks.

5. EMPLOIS INDUSTRIELS

Ce métal est employé dans la fabrication de nombreux appareils scientifiques de précision. Les thermomètres à mercure sont encore très répandus tandis que les baromètres et manomètres sont presque entièrement remplacés par des appareils à capsule métallique. L'industrie électrique l'utilise dans la fabrication des lampes à vapeur de mercure, les contacts de minuterie, les ampoules électriques et radiologiques.

La POUDRE GRISE, mélange de mercure finement pulvérisé et de craie, outre ses applications thérapeutiques, est aussi utilisée pour mettre en évidence les empreintes digitales.

En dehors de leur utilisation par les dentistes, les AMALGAMES permettent de récupérer ou d'extraire les métaux précieux des cendres d'orfèvrerie, ou des minerais aurifères ou argentifères. Les amalgames d'or et d'argent permettent de pratiquer une dorure et une argenture de bonne qualité, par simple application suivie de chauffage, qui volatilise le mercure, en laissant une mince couche d'or ou d'argent. Ils servent aussi dans la construction des accumulateurs fer-nickel et la préparation du zinc amalgamé pour piles électriques, type Leclanché.

A. EMPLOI des COMPOSES INORGANIQUES -

- Le CALOMEL (Hg_2Cl_2), chlorure mercureux ou plutôt dimercurique, trouve ses applications dans la pharmacie, la décoration de la porcelaine et la préparation des feux d'artifice.

- le SUBLIMÉ ($HgCl_2$) est utilisé dans la fabrication de certains accumulateurs et l'empaillage des animaux.

- le nitrate acide de mercure est, sans doute, le plus employé des composés mercuriels : travaux de dorure, décoration de la porcelaine, damasquinage et industrie des couperies de poils. En effet, pour la fabrication du feutre, les poils doivent subir un traitement particulier qui leur permet de s'agglomérer. Les peaux sont soumises au "SECRETAGE", terme provenant non pas de sécrétion, mais de "secret" en raison de la formule secrète et jalousement conservée par les usines de fabrication de chapeaux de feutre des siècles derniers. Sans entrer dans le détail des opérations, il est classique de rappeler qu'un chapeau de feutre contient en moyenne 0,50 gramme de mercure.

Les sels de mercure sont également employés en PHOTOGRAVURE, dans la fabrication de l'alcool synthétique, de l'acétone, de l'acide acétique et dans l'industrie de la soie artificielle.

Le FULMINATE de MERCURE est un détonateur énergique, utilisé pour la fabrication des amorces dont une application est, par exemple, la charge des cartouches de tir forain (DEROBERT) (48).

B. EMPLOI des COMPOSES ORGANIQUES -

- Les dérivés alkylés sont employés pour la désinfection des graines de semence. Nous reviendrons sur ce point dans un chapitre ultérieur. Disons simplement dès maintenant que les dérivés méthylés et éthylés sont particulièrement toxiques.

Depuis 20 ans, ces dérivés ont les honneurs de l'actualité depuis les "épidémies" d'intoxication secondaires à l'ingestion de graines de semence traitées (dans des pays où règne la famine ou par accident) et surtout depuis l'apparition d'une pathologie nouvelle (maladie de MINAMATA), due à l'accumulation de dérivés méthylés dans la chair des poissons consommés ensuite par l'homme. C'est là tout le problème de l'EXPOSITION ECOLOGIQUE qui fera l'objet de notre étude dans les chapitres suivants.

- Les autres dérivés organiques, comme le phényl-mercure (peintures anti-rouille, etc...) sont moins toxiques que les alkyls-mercure.

La liste suivante reproduit les sources de danger constituées par le mercure ; elle est tirée de la Liste Européenne des Maladies Professionnelles (156).

6. SOURCES de DANGER

Les principales sources professionnelles de danger sont :

- LA FABRICATION DES MATIERES PLASTIQUES (cf. MINAMATA)
- l'extraction et le traitement des minerais de mercure,
- la distillation du mercure et sa récupération par la distillation des résidus industriels,
- la fabrication des composés et amalgames du mercure,
- le traitement des minerais aurifères et argentifères,
- la fabrication de lampes à incandescence, de tubes luminescents ou fluorescents, de lampes, tubes et ampoules émettrices et réceptrices de radiophonie et de télévision et émettrices de rayons X,
- la fabrication, l'entretien et la réparation de redresseurs de courant et de lampes à vapeurs de mercure,
- la fabrication, l'entretien et la réparation de thermomètres, baromètres, manomètres et autres instruments de mesure et de laboratoire,
- la fabrication de la pâte à papier (fongicides),

- la fabrication et l'utilisation de pompes et de trompes à mercure,
- la fabrication et la réparation d'accumulateurs électriques au mercure,
- l'emploi du mercure comme conducteur dans l'appareillage électrique,
- l'emploi du mercure et de ses composés comme agents catalyseurs,
- l'électrolyse avec cathode de mercure,
- la préparation et le conditionnement de produits pharmaceutiques ou phytopharmaceutiques à base de mercure ou de ses composés,
- la fabrication et l'utilisation de couleurs et de colles contenant des composés du mercure,
- la dorure, l'argenture, l'étamage, le bronzage et le damasquinage à l'aide de mercure ou de sels de mercure,
- la préparation de matières premières pour la chapellerie, le travail du feutre obtenu par "secrétage", la naturalisation d'animaux au moyen de sels de mercure,
- le traitement, la désinfection, la conservation des graines et semences, le traitement et la désinfection des sols, le traitement et la conservation des bois avec des produits mercuriels,
- les travaux exécutés dans l'industrie ou en laboratoire à l'aide du mercure ainsi qu'au moyen d'appareils et d'instruments au mercure,
- les travaux comportant l'emploi d'amalgames dans les cabinets dentaires,
- les travaux dans les laboratoires de photographie.

7. EMPLOIS en PHARMACIE

Les dérivés du mercure ont longtemps été employés en dermatologie et en vénéréologie (traitement de la syphilis) ; ils ont pratiquement disparu depuis l'avènement des Antibiotiques.

Citons pour mémoire les principales applications du mercure en pharmacie (PIEDELIEVRE et FOURNIER 1963) (190) :

- Antiparasitaire : pommade mercurielle (onguent gris)

- Antiseptiques :
  - phtaléines mercurielles (mercurochrome)
  - acide mercurithiosalycilique (merseptyl)
  - chloromercuripseudobutylphénol (mercryl)

- Toxiques :
  - oxyde jaune de mercure
  - sulfate basique de mercure
  - emplâtre de Vidal
  - emplâtre de Vigo

- Antisyphilitiques : pommade transcutanée, traitement per os : pilule de Sedillot, de Ricard, de Dupuytren, sirop de Gibert. On utilise encore cependant le cyanure de mercure en intraveineux.

- Diurétiques : meralluride, mercuderamide, mercurophylline (Novurit)

Actuellement, le mercure en pharmacie n'est plus guère employé que comme antiseptique et, accessoirement, comme diurétique.

II. EXPOSITION ECOLOGIQUE

1. GEOCHIMIE du MERCURE

La Pollution de l'environnement par le mercure évoque la plupart du temps une origine humaine ; or, il existe une "pollution naturelle" directement liée à la répartition de ce métal dans les différentes parties du globe.

La Géochimie (256) constitue une base essentielle pour l'étude de la pollution naturelle. Cette science a permis, notamment, de déterminer les lois fondamentales qui régissent la concentration des éléments chimiques dans l'environnement géologique ; elle a été appliquée avec succès à la prospection des gisements métallifères.

Les grands traits de la Géochimie du mercure peuvent être résumés comme suit : (77-96)

- Le mercure est un élément SULFOPHILE, le principal minerai étant représenté par le cinabre rouge (HgS).
- Le mercure peut entrer, en tant qu'oligo-élément, dans la structure de certains minéraux (en particulier les sulfures de zinc et de cuivre).
- Le mercure peut être absorbé par la matière organique, les minéraux argileux ainsi que les hydroxydes de Fe, Mn et Al.
- Le mercure existe aussi dans la nature à l'état gazeux.

Pollution naturelle par le mercure dans les régions métallogéniques mercurifères-

Le mercure natif (toujours présent en faible quantité là où il y a du cinabre) est responsable de la concentration en mercure observée dans l'air des régions mercurifères et de certains gisements sulfurés. Ceci provoque des anomalies géochimiques comme en Ukraine et en Crimée où toutes les roches contiennent des concentrations anormales en mercure pouvant atteindre 100 fois le back-ground géochimique. Les mines de

charbon du Donetz constituent à ce propos un exemple frappant : la teneur moyenne y est de 500 ppb avec parfois des concentrations atteignant 500 000 ppb.

A cette contamination naturelle s'ajoute souvent, dans les districts miniers, une pollution de l'atmosphère due au traitement des minerais sulfurés. On estime qu'en Toscane, le traitement du cinabre émet annuellement 30 tonnes de mercure dans l'air.

Voici quelques exemples de concentration de mercure dans l'atmosphère, exprimés en gammas (ou microgrammes) par m^3 (γ/m^3) :

Type d'environnement	Concentration en surface (γ/m^3)
Continents	0,005
Océans	0,0006
Mines de mercure (USA)	0,1 - 20
Régions volcaniques (Kamchatka, URSS) ...	0,2
Emission de gaz volcaniques (URSS)	0,7 - 2
Emission de gaz de sources chaudes (URSS)	10 - 20
Agglomérations urbaines USA	0,01 - 0,2
Agglomérations urbaines URSS	0,08 - 0,3

Une conséquence directe de la présence de cinabre dans certaines régions est l'augmentation de la teneur en mercure des eaux naturelles. Si l'on admet, comme au Japon, un seuil provisoire de 20 ppb pour le mercure métal, ce seuil est largement dépassé au voisinage de certaines zones minéralisées (Toscane)(80-45). En outre, il est important de noter qu'en présence de sédiments riches en matières organiques, il peut se produire une méthylation du mercure qui peut alors s'intégrer plus facilement à la chaîne alimentaire.

Enfin, on a pu calculer la quantité de mercure atmosphérique absorbée annuellement par l'homme :

- 18 γ en région non polluée
- 360 γ en région urbaine polluée
- 1 800 γ dans les districts miniers

Remarque :

La relative augmentation de la teneur de l'atmosphère en mercure dans les villes ne peut être mise sur le compte de la pollution automobile (comme pour le plomb par exemple). Cette augmentation serait due selon L. VAN WANBEKE (256) à l'utilisation de combustibles ménagers provenant de régions mercurifères.

2. CONTAMINATION des ETRES VIVANTS et des ALIMENTS

A. TENEUR en MERCURE dans la VEGETATION -

Selon SHAKLETTE (1970) (211), la teneur en mercure des végétaux dépasse rarement 500 ppb dans un environnement normal. Elle s'élève de 500 à 3 500 ppb lorsque le sol contient du cinabre.

En cas de traitement des végétaux par les organomercuriels fongicides, on obtient des taux de 1,5 à 300 ppm (WARREN - 1966) (257).

B. TENEUR en MERCURE dans les ALIMENTS -

Les premiers résultats concernant la teneur en mercure dans l'alimentation sont dus aux travaux de STOCK (1934) (224) et GIBBS (1941). L'intérêt n'est pas tant de comparer les similitudes ou les discordances de leurs résultats que d'étudier les interprétations qu'ils en font - STOCK sera le premier à envisager l'hypothèse d'un rôle biologique éventuel du mercure, comme catalyseur par exemple. Presque quarante ans après, personne n'a pu vérifier cette hypothèse, que ce soit pour le mercure ou pour les autres métaux lourds.

Le tableau ci-dessous montre les résultats de l'Université de COLUMBIA (CERKEZ 1964) (36) . Les dosages utilisent la méthode photométrique avec une sensibilité de l'ordre du nanogramme.

Teneur en mercure dans les aliments (en ppm) :

VIANDE :		PRODUITS LAITIERS :	
Agneau	0,001	Lait frais	0,008
Porc	0,004	Fromage	0,080
Boeuf	0,005	Beurre	0,140
Foie	0,005	CEREALES :	
Veau	0,010	Riz	0,002
Bacon	0,020	Blé	0,008
POISSON :		Corn-Flake	0,010
Crevette	0,008	Pâtes	0,020
Saumon frais	0,010	FRUITS :	
Carpe	0,020	Orange	0,007
Thon en boîte	0,040	Raisin	0,010
Saumon fumé	0,050	Pomme	0,020
LEGUMES :		Banane	0,030
Pomme de terre	0,000	DIVERS :	
Laitue	0,001	Thé	0,000
Oignon	0,003	Chocolat	0,010
Tomate	0,006	Blanc d'oeuf	0,010
Carotte	0,020	Moutarde	0,040
BOISSONS :		Café	0,040
Eau de table	0,003	Jaune d'oeuf	0,060
Coca-Cola	0,002	Margarine	0,070
Bière	0,004		

d'après GOLDWATER (89)

L'analyse des produits laitiers a été reprise en 1973 par BRUANT (29) . Les résultats montrent que l'animal constitue un filtre assez efficace, les concentrations en mercure dans le lait (0,002 ppm) étant inférieures aux concentrations des aliments du bétail (0,005 ppm dans le foin). Par contre, la fabrication des fromages constitue un processus de reconcentration (0,060 ppm dans le gruyère et le camembert).

Selon GOLDWATER (87) , la concentration alimentaire de mercure ne paraît pas avoir beaucoup changé depuis trente ans tout en en tenant compte du fait que la comparaison est difficile en raison des différences de méthodes de dosages depuis 1934 jusqu'à nos jours.

C. CONTAMINATION des OISEAUX -

Vers 1950, plusieurs auteurs suédois ont attiré l'attention sur la disparition progressive des oiseaux sauvages ; certaines espèces d'oiseaux de proie étant même en voie d'extinction. Or, il était évident que la responsabilité du mercure, en tant que polluant des mers, ne s'appliquait pas aux espèces terrestres. C'est alors que TEJNING (1964) (234) découvrit que les oeufs de volaile contenaient plus de mercure que dans les autres pays scandinaves.

De son côté, BERG et ses collaborateurs (16) avaient l'idée ingénieuse de comparer la teneur en mercure des plumes des oiseaux avec les plumes des spécimens des muséums d'histoire naturelle, certains remontant au début du siècle dernier.

Sa conclusion était la suivante : taux constant dans les plumes de 1840 à 1940, puis accroissement important depuis 1945. Or, cette date coïncide au début de l'emploi d'organomercuriels pour la conservation des graines de semence. Ce n'était donc pas l'industrie qui était en cause, mais l'agriculture.

En 1966, le Gouvernement interdisait l'emploi de ces produits et on assiste depuis à une diminution de la teneur en mercure dans les oeufs et les plumes des oiseaux (260).

Récemment cependant, CUMONT (1973) (42) cite l'exemple de la capture d'un oiseau dans le Haut-Rhin. Il s'agissait d'un "Sterne Pierre Garin" atteint de tremblements nerveux. Les analyses ont prouvé

la contamination par le mercure : muscles 5,25 ppm
reins 11,-- ppm
foie 18,-- ppm

Ainsi, les oiseaux peuvent être contaminés soit par l'intermédiaire des poissons (oiseaux de mer), soit par les organomercuriels employés en Agriculture.

D. POLLUTION du MILIEU MARIN par le MERCURE -

Que jette-t-on à la mer ? De tout : beaucoup de matières organiques, des déchets métalliques, cuivre, fer, plomb, mercure. Des insecticides, du pétrole, des déchets radio-actifs. En un mot, tout ce qui encombre une terre devenue trop petite pour y habiter. L'industrie ne pourrait pas continuer sa croissance s'il n'y avait pas cet immense égoût prêt à absorber tous les déchets.

Dans le journal de Wall Street, on pouvait lire le 16 décembre 1970 : " la "Food and Drug Administration" a fait savoir que 23 % du thon en conserve, échantillonné au hasard, contenaient des concentrations de mercure dépassant la teneur admissible. Les firmes des produits alimentaires ont accepté de retirer du marché tous les lots de thon en boîte dont la teneur dépassait 0,5 ppm" (43)

L'alerte à la contamination des poissons de haute mer par le mercure était ainsi officiellement donnée. Elle faisait suite chronologiquement à une succession d'incidents dont les effets étaient ressentis plus ou moins gravement par l'homme : maladie de MINAMATA, destruction massive de la faune sauvage en Suède, contamination élevée des poissons des lacs et des fleuves suédois et américains, interdiction de la pêche professionnelle en de nombreux endroits fortement pollués.

Jusqu'à cette époque, la pollution par le mercure était considéré comme localisée (rejets de l'industrie chimique), mais on n'avait pas envisagé que des poissons de haute mer puissent, eux aussi, présenter une contamination anormale (43) .

On savait cependant dès 1934 que le mercure était présent partout, en concentrations variables suivant les pays, dans les eaux (224), les végétaux et les animaux marins (196).

Nous allons étudier les problèmes de la contamination de l'homme par l'intermédiaire de la pollution du milieu marin à travers les études récentes (1969 à 1973) concernant la biomasse aquatique dans différentes régions du globe.

Les premières études concernent le Japon en raison des troubles neurologiques apparus dès 1953 dans la baie de MINAMATA, mais depuis plusieurs années l'attention a été attirée vers le Canada, les pays scandinaves, la Hollande, l'Italie et toute la méditerranée occidentale grâce aux travaux du Centre d'Etudes et de Recherches de Biologie et d'Océanographie Médicale "C.E.R.B.O.M.", de Nice.

Nous envisagerons ensuite la pollution par le mercure dans les eaux douces (fleuves et rivières), ainsi que le cycle du mercure depuis la méthylation des déchets inorganiques jusqu'à son absorption par l'homme. Le métabolisme du mercure dans l'organisme humain sera étudié plus loin afin de ne pas sortir du cadre de l'exposition écologique.

Enfin, les Concentrations Maxima Admissibles (C.M.A.) dans l'alimentation seront évoquées en fin de chapitre.

- <u>Teneur en mercure dans l'eau</u> :

Selon L. VAN WEBEKE (1973) (256), la teneur en mercure des eaux douces (rivières non polluées, eaux de pluie, sources thermales) est égale ou supérieure à la teneur moyenne des océans comme le montre le tableau ci-dessous :

Type d'eau	Teneur en mercure (ppb)
- Océans	0,03
- Baie de MINAMATA (Japon)	1,6 - 3,6
- Rivières non polluées (Italie)	0,01 - 0,05
- Rivières de régions mercurifères (Italie)	5 - 140
- Eaux souterraines	0,02 - 0,07
- Eaux de pluie	0,2
- Sources thermales	1,5 - 2

Dans l'eau de mer, la concentration moyenne du mercure est habituellement évaluée à 0,03 ppb (81). Des valeurs supérieures ont été trouvées dans le Pacifique : 0,15 ppb en surface et 0,27 ppb à 3 000 mètres de profondeur (KECKES 1970) (127); sur 700 prélèvements d'eaux de surface aux USA, DURUM et HEM en 1972 (53) trouvent en moyenne des taux inférieurs à 0,5 ppb.

- Teneur en mercure dans les sédiments :

Les taux sont très variables selon la proximité ou non de zones industrielles ; voici quelques chiffres :

- zone non polluée (J. UI 1969) (247) ..... 0,4 à 3 ppm
- sédiments séchés, Californie (7) ..... 0,02 à 1 ppm
- baie de MINAMATA (247) ..... jusqu'à 2 000 ppm

Les dangers de pollution du milieu marin sont plus importants dans les mers fermées que dans les océans (M. AUBERT 1973) (7) , ceci en raison de l'industrialisation croissante et donc de l'augmentation des rejets industriels en tous genres ; à ce propos, la méditerranée est une mer particulièrement exposée.

- Teneur en mercure dans les organismes marins :

a) Phytoplancton et zooplancton : ils ont des taux comparables d'environ 0,01 ppm (KNAUER 1972) (131).

b) Coquillages :

Les coquillages ont particulièrement été étudiés par les Français (THIBAUD 1973) (236) , (SOUDAN 1973) (221) ; ce dernier avait été chargé en janvier 1973 par le Ministre de la Santé Publique de faire des recherches sur les teneurs en mercure dans les moules. Parallèlement, un article au titre évocateur "Alerte aux moules" (168) paraissait dans "la Semaine des Hôpitaux de Paris". Enfin, la revue de l'Union Fédérale des Consommateurs (167) (plus connue sous le nom de "Que choisir ?") publiait des résultats concernant l'Europe des 9 (excepté l'Italie).

En France, des moules ont été prélevées en 32 points du littoral durant l'année 1972 et les teneurs en mercure (375 analyses) ont été déterminées sur la chair égouttée.

- teneur en mercure dans les moules -

L i e u	mg/kg poids humide
- Mer du Nord, Manche, Atlantique	0,06
- Idem, ports et estuaires	0,1 à 0,2
- Méditerranée	0,25 à 0,3

Les valeurs qui s'écartaient franchement de la moyenne correspondent à des zones interdites à l'exploitation des coquillages.

En ce qui concerne les autres pays d'Europe occidentale, la situation est comparable à la France, Belgique et Danemark. Par contre, en Angleterre, les taux sont entre 1,5 et 2 fois plus élevés, atteignant jusqu'à 0,63 ppm à Portsmouth et 0,51 ppm à Brighton. L'Allemagne et la Hollande enfin possèdent des taux intermédiaires.

c) Poissons de mer :

Dans le cadre du contrôle mené sur le poisson livré à la consommation, G. CUMONT (1971-1972)(42-43) a analysé de nombreux échantillons de poissons frais ou en conserve, provenant en particulier de l'Atlantique et de la Méditerranée :

1) Thonidés :

Cette famille de poissons est particulièrement intéressante sur le plan toxicologique par le fait que le thon est situé au sommet de la chaîne alimentaire ; en effet, sa nourriture est constituée en partie d'autres poissons (contenant eux-mêmes du mercure) et par là-même on assiste à une concentration mercurielle par kilo, augmentant avec l'âge.

L'étude porte sur 4 857 prélèvements répartis sur deux ans.

Dans le tableau ci-dessous, l'auteur classe les résultats en 4 catégories :

a) les conserves : elles sont préparées en grande partie avec des Listao, Germon, Albacore ; la provenance est variée : Japon, Russie, Sénégal, Côte d'Ivoire, ...

b) les thons Listao, Germon, Albacore. Ils sont classés à part en raison de leur biologie nettement différente de celle du thon rouge.

c) thon rouge pêché en Atlantique.

d) thon rouge pêché en Méditerranée.

- Teneur en mercure chez les thonidés (1971) 2 en % cumulé -

ppm	a) Conserves	b) L G A	c) Rouge Atlantique	d) Rouge Méditerran.
moins de 0,1	9,-	3,5	-	-
moins de 0,2	50,-	40,-	4,5	-
moins de 0,3	72,-	66,-	6,-	0,3
moins de 0,4	81,-	82,-	19,-	3,-
moins de 0,5	87,-	89,-	58,5	5,5
moins de 0,6	92,-	94,-	92,5	8,4
moins de 0,8	95,-	97,-	99,5	23,-
moins de 1,-	97,5	99,-	100,-	48,-
moins de 1,5	100,-	100,-	100,-	86,-
moins de 2,-	100,-	100,-	100,-	95,-
	moyenne 0,28 ppm	moyenne 0,29 ppm	moyenne 0,47 ppm	moyenne 1,1 ppm

(d'après CUMONT 42)

Ces résultats appellent les remarques suivantes :

- la teneur moyenne du thon rouge Atlantique (0,47 ppm) est significativement supérieure à celle des Listao, Germon, Albacore et des conserves et très inférieure à celle du thon rouge de la Méditerranée.

- l'histogramme est très différent pour le thon rouge selon qu'il est pêché en Atlantique ou en Méditerranée. Les deux répartitions sont Gaussiennes, mais l'une est très étroite

(86 % de thons pêchés en Atlantique contiennent de 0,3 à 0,6 ppm) tandis que l'autre courbe est très aplatie en raison de la dispersion des résultats (les sommets des courbes correspondent aux moyennes dans chaque série).

A partir de ces données, on s'aperçoit qu'il existe un facteur de concentration en mercure variant du simple au quadruple selon le type de thonidé et l'endroit où il a été pêché.

Enfin, WESTOO (261) a montré qu'une forte proportion du mercure présent dans le poisson l'était sous la forme de méthylmercure à des taux allant de 52 % (conserves), 65 à 90 % (pour le thon rouge de la Méditerranée), à 82 à 94 % (Germon, Albacore). Nous verrons plus loin la raison de la présence du mercure sous cette forme chimique.

2) Salmonidés :

La provenance principale de ces poissons est le Canada ; ils sont pêchés sur les côtes du Pacifique indemnes de pollution ; les teneurs en mercure sont faibles et doivent correspondre aux teneurs naturelles.

Que le saumon soit frais, congelé ou en conserve, les teneurs en mercure sont identiques et égales à 0,04 ppm (322 prélèvements).

3) Autres poissons :

Le contrôle de la teneur en mercure des poissons de chalut et autres espèces que le thon ou le saumon a porté sur 1 493 prélèvements en deux ans.

La teneur moyenne est inférieure à 0,2 ppm si les poissons proviennent de la Manche ou de l'Atlantique ; elle atteint 0,6 ppm s'ils sont pêchés en Méditerranée ; le rapport méthylmercure/mercure varie de 60 à 100 %.

4) Mammifères marins :

Le mercure a été recherché dans différents organes de 10 cétacés venus s'échouer sur les rivages de l'Atlantique et de la Méditerranée au cours de l'année 1972 et au début de 1973.

Les valeurs obtenues varient beaucoup selon les individus et les organes (minimum 0,05 et maximum 121 ppm de poids humide). Les valeurs les plus élevées pour tous les animaux sont retrouvées dans le foie.

Il n'est pas possible d'envisager l'origine du mercure ici, étant donné le mode de vie et les grands déplacements des cétacés. Par ailleurs, il ne s'agit pas de pêche à proprement parler ; la mort de ces animaux venus s'échouer a peut être une origine toxique. Pour ce qui est du Globicephala, dont le foie contenait 121 ppm de mercure, des pêcheurs qui l'avaient aperçu la veille de sa mort, avaient remarqué qu'il présentait en nageant un comportement anormal, ce qui accrédite l'hypothèse de l'intoxication.

d) Poissons d'eau douce :

Des études ont été menées récemment par G. CUMONT (1973). Il a remarqué que, dans une région donnée, le taux de mercure augmente suivant la lignée suivante :

- Espèces herbivores
- Espèces mixtes
- Espèces carnivores
- Vases

Nous retrouvons donc le même élément caractéristique, à savoir l'existence d'une chaîne alimentaire dont le sommet correspond aux espèces carnivores : squales, thons (eau de mer) et brochets (eau douce).

Les résultats de l'étude sont réunis dans le tableau suivant qui compare les teneurs en mercure selon deux paramètres :

- les habitudes alimentaires des poissons (herbivore ou carnivore)
- le lieu de la pêche : rivière polluée ou non.

- Teneur en mercure des poissons d'eau douce (ppm) -

Rivières	Poissons herbivores	Poissons carnivores	Vases
. Peu ou pas polluées :			
Darce (à Orly)	0,05	0,20	0,1 à 0,2
Doubs (à Gevry)	0,10	0,25	-
Saône (en amont d'usines) .	0,06	0,50	0,1 à 0,2
Alsace (Rhin exclus)	0,10	0,60	-
. Polluées :			
Saône (en aval d'usines) ..	0,60	1,70	3 à 10
Rhin	0,90	3,-	1 à 40

(d'après CUMONT) (42)

Ce tableau montre nettement que la pollution du Rhin et de la Saône (en aval des usines) est importante.

Les dosages ont été effectués sur le foie, les reins, les gonades. Il faut noter que le rapport foie/muscle, rein/muscles, gonades/muscles est supérieur à 1 quand le poisson provient d'une zone contaminée et inférieur à 1 lorsqu'il provient d'un environnement sain.

3. CONTAMINATION HUMAINE

INTRODUCTION -

La pollution de l'Environnement par les dérivés organiques du mercure attire depuis près de 20 ans l'attention de nombreux chercheurs depuis la survenue d'une nouvelle maladie neurologique par deux fois au Japon (MINAMATA et NIIGATA) et la découverte en Suède de poissons contaminés par les dérivés du mercure.

Depuis, il a été clairement montré que le méthylmercure et d'autres dérivés ont tendance à s'accumuler dans la biosphère tout au long de la chaîne alimentaire naturelle, l'homme en étant l'ultime maillon.

Après le fantastique essort industriel de la fin du XIXème siècle et surtout depuis le développement de l'industrie chimique à la seconde guerre mondiale, des quantités toujours croissantes de déchets sont répandues dans notre environnement sans que nous soyons en mesure d'en prévoir les effets à long terme.

Hier : le Japon ; demain : quel pays sera frappé par la maladie de MINAMATA ? En Italie, en Allemagne, en Pologne, on utilise le mercure exactement de la même manière que les industriels dans la baie de MINAMATA ...

La contamination par le poisson n'est malheureusement pas la seule cause d'intoxication par les dérivés organiques du mercure. Depuis 20 ans, en effet, on a pu décrire plusieurs intoxications collectives par des graines de semences traitées par des organomercuriels afin d'assurer leur conservation.

Contrairement à ce que l'on pourrait croire, il ne s'agissait pas d'erreurs de mise en sac ou d'étiquetage. C'est la famine qui a poussé la population à consommer ces semences, comme en témoignent les régions où ce sont produites ces intoxications : IRAK, PAKISTAN, GUATEMALA, NOUVEAU-MEXIQUE.

Ainsi, les dérivés organiques du mercure peuvent agir sur l'homme par deux voies, deux origines disctinctes : l'Industrie et l'Agriculture.

Depuis 15 ans, de nombreux articles ont été consacrés à la maladie de MINAMATA. Notre propos n'est pas de développer l'aspect clinique de ce trouble. Nous nous contenterons d'en rappeler les caractéristiques principales ainsi que les circonstances écologiques qui ont pu favoriser son apparition. C'est pourquoi, nous insisterons davantage, dans un deuxième temps, sur les travaux récents (menés principalement en Scandinavie et en France) et sur les phénomènes de méthylation naturelle qui peuvent se produire quand certaines conditions écologiques sont réunies. Ces études éclairent d'un jour nouveau l'apparition de la maladie de MINAMATA.

Enfin, nous envisagerons l'intoxication par les semences traitées après avoir fait un rappel sur les types chimiques d'organomercuriels utilisés en Agriculture.

LA MALADIE de MINAMATA -

MINAMATA est une petite ville industrielle située près de la côte sud-ouest de KYUSHU, l'île la plus au sud du Japon. Sa principale industrie est une usine de matières plastiques dont les eaux usées se déversent dans la baie de MINAMATA (192).

Le début des troubles remonte à la fin de 1953 : paresthésies des extrêmités, des lèvres, de la langue, ataxie locomotrice, dysarthrie, dysphagie, surdité, rétrécissement du champ visuel (188).

Bientôt, ce nouveau trouble prend l'allure d'une petite épidémie : 12 cas en 1954, 9 cas en 1955 et 43 cas en 1956. Devant l'ampleur du phénomène, un Comité d'enquête est réuni sous la direction du Dr HOSOKAWA, dans le but de rechercher l'origine de ce trouble nouveau.

De 1953 à 1960, 116 cas sont décrits avec une mortalité d'environ 40 %. Les rapports médicaux concluent à une ENCEPHALOPATHIE DIFFUSE avec atteinte cérébelleuse, du cortex cérébral, des tractus pyramidaux et extra-pyramidaux, ainsi que des troubles périphériques.

La symptomatologie peut se résumer comme suit :

- Troubles de la sensibilité superficielle	100 %
- Troubles de la sensibilité profonde	100 %
- Rétrécissement du champ visuel	100 %
- Adiadococinésie	94 %
- Troubles de l'écriture	94 %
- Dysarthrie, Hypoacousie	88 %
- Manoeuvre doigt-nez perturbée	80 %
- Tremblements	76 %
- Légers troubles mentaux	71 %
- Signe de Romberg	43 %
- Hyperreflexie tendineuse	38 %
- Hypersialorrhée	23 %
- Hypersudation	23 %
- Hypertonie	21 %
- Mouvements choréiques	15 %
- Contractures	9 %
- Mouvements athétosiques	9 %
- Hémiplégie	3 %

(d'après TOKUOMI) (242)

Du point de vue anatomo-pathologique, la maladie est caractérisée par l'atrophie des cellules granuleuses du cervelet; la disparition des cellules nerveuses de part et d'autre de la scissure calcarine et, à des degrés variables, par des atteintes d'autres cellules nerveuses.

Les malades appartenaient pour la plupart à des familles de pêcheurs, c'est-à-dire une population consommant principalement du poisson. De plus, les chats et les oiseaux de mer qui se nourrissaient également de produits marins présentaient des symptômes analogues. Ceci attira l'attention sur la possibilité de troubles neurologiques d'origine toxique.

Il fallut cependant plusieurs années pour prouver définitivement la responsabilité du mercure dans cette nouvelle affection. L'examen des poils des animaux et des cheveux des malades confirma la présence de mercure (à des taux de 10 à 100 fois supérieurs à ceux des sujets témoins) (242).

C'est alors que fut mis en évidence dans les eaux d'une usine située dans les environs - mais dont l'affluent se jetait dans la baie de MINAMATA - un composé mercurique, utilisé comme catalyseur pour la fabrication d'acétaldehyde polyvinil et d'octanol à partir de l'acétylène.

A cette époque, les résultats que nous venons de voir ne parurent que dans quelques revues médicales, si bien que le public et les autorités continuèrent à ignorer le danger de la pollution.

Quelques années plus tard (en 1965), sur les rives de la rivière Agano, près de son embouchure, à NIIGATA, les mêmes symtômes réapparaissaient : 30 personnes étaient atteintes et 5 devaient en mourir.

Les troubles neurologiques constatés sont résumés sur le tableau suivant :

Symptomatologie de la contamination de NIIGATA
(par rapport à MINIMATA)

	% NIIGATA	% MINIMATA
- Troubles de la sensibilité superficielle	85	100
- Troubles de la sensibilité profonde ..	40	100
- Rétrécissement du champ visuel	35	100
- Dysarthrie	35	88
- Hypoacousie	70	85
- Tremblement	30	76
- Légers troubles mentaux	20	71

(d'après J. UI) (248)

On peut remarquer que, si les symptômes décrits à NIIGATA sont les mêmes qu'à MINAMATA, leur fréquence de survenue est, dans l'ensemble, nettement inférieure.

Toutes les méthodes épidémiologiques qui avaient été développées à l'occasion des troubles observés dans la baie de MINAMATA furent à nouveau utilisées à la recherche de l'origine de cette deuxième vague de contamination. Le résultat de l'enquête incrimina les déchets d'une usine de la région.

Mises à part les découvertes médicales, la maladie de MINAMATA apportait deux notions écologiques importantes : la grande toxicité du méthyl-mercure et sa forte tendance à s'accumuler dans la biomasse aquatique, avec concentrations successives tout au long de la chaîne alimentaire.

Selon EYL (59), les troubles toxiques chez l'homme (paresthésie, ataxie, rétrécissement du champ visuel, etc...) apparaissent à partir de 1 mg de méthyl-mercure par jour.

Vers 1960, la Suède vit apparaître des troubles rappelant la maladie de MINAMATA ; quelques pêcheurs, en effet, montraient des signes d'intoxication par le méthyl-mercure.

Les conditions hydrologiques étaient bien différentes puisque les lacs suédois sont des eaux dormantes que ne brasse aucun courant.

Là aussi, on retrouvait une accumulation tout au long de la chaîne alimentaire, mais l'élément important devait être la découverte d'une METHYLATION NATURELLE par JERNELÖW (113) qui montrait que le phényl-mercure, utilisé dans les usines de pâtes à papier et rejeté dans les lacs suédois, était dégradé en mercure inorganique, puis transformé lentement en méthyl-mercure par action microbienne. (Cette hypothèse, qui avait déjà été avancée à MINAMATA pour expliquer la haute concentration de méthyl-mercure dans les poissons de la baie, avait été abandonnée après que l'enquête eût montré que les usines japonaises rejetaient directement du méthyl-mercure (KURLAND)(133).

D'autres découvertes importantes sur la toxicité du méthyl-mercure allaient suivre :

TEJNING (235) (227) montrait que la concentration sanguine de méthyl-mercure chez le nouveau-né était supérieure de 20 à 30 % au taux maternel, ce qui expliquait la découverte de cas congénitaux de maladie de MINAMATA à MINAMATA et NIIGATA, chez des enfants dont la mère n'avait présenté aucun trouble. Prolongeant cette étude, LOFROTH (143) arrivait à la conclusion que le méthyl-mercure était surtout localisé dans les éléments figurés du sang et que le rapport globules/plasma était un bon reflet de l'exposition au méthyl-mercure. Nous reverrons ce problème dans le chapitre concernant l'absorption et l'excrétion du mercure chez l'homme.

RAMEL (197) de son côté s'attachait aux effets génétiques des composés organiques du mercure et montrait que les méthyls et phényls-mercure favorisaient les mitoses anormales.

Plus récemment, SKERFVING (1969)(215) mettait en évidence des anomalies chromosomiques dans les lymphocytes de pêcheurs avec une corrélation statistiquement significative entre les anomalies chromosomiques et le taux globulaire de mercure.

Ces découvertes éclairaient d'un jour nouveau la maladie de MINAMATA.

Les mêmes problèmes de pollution ont été observés dans d'autres pays scandinaves comme la Norvège et la Finlande, mais à un niveau moindre qu'en Suède où de nombreuses zones de lacs et quelques secteurs côtiers de la Baltique ont été interdits à la pêche.

Nous allons nous attarder plus longuement maintenant sur le problème important de la méthylation naturelle du mercure.

- METHYLATION NATURELLE DU MERCURE -

Nous avons vu plus haut que JERNELOW (113) et les chercheurs suédois avaient mis en évidence le phénomène de la méthylation naturelle du mercure inorganique à l'intérieur des sédiments marins. Cette méthylation est due à des bactéries qui transforment le mercure inorganique en méthyl ou diméthylmercure.

Cette réaction a été vérifiée expérimentalement (JENSEN et JERNELOW) (112) par addition de 10 ppm et de 100 ppm de mercure inorganique. Le tableau I montre la fabrication de méthyl-mercure en fonction du temps et de la dose de méthyl-mercure de départ :

a) dans le cas où 10 ppm ont été incorporés, on obtient une teneur de 0,5 ppm de méthyl-mercure à partir du dixième jour,

b) pour 100 ppm incorporés, on obtient 1 ppm de méthyl-mercure (à partir du dixième jour également),

c) les auteurs indiquent, par ailleurs, qu'en dessous de 10 ppm, la méthylation dans les sédiments ne s'est pas produite.

Très récemment, AUBERT (1973) (7) a été plus loin dans l'étude du mécanisme intime de cette méthylation avec la notion de TRANSMETHYLATION et en recherchant les facteurs favorisant la méthylation naturelle.

1. Il a été mis en évidence trois types de bactéries intervenant sur le mercure inorganique :

- le premier type de bactéries convertit l'ion Hg^{++} en Hg°, peu volatil, qui va rester dans les sédiments.
- d'autres bactéries transforment les ions Hg^{++} en diméthyl-mercure volatil qui va quitter les sédiments, passer dans l'eau et l'atmosphère. Sous l'action des rayons ultra-violets, le diméthyl-mercure est converti en méthane, éthane et Hg°.
- en troisième lieu, d'autres bactéries convertissent Hg^{++} en méthyl-mercure qui s'accumulera dans les chaînes alimentaires.

Cette transformation s'effectue par l'intermédiaire de processus métaboliques mettant obligatoirement en jeu la vitamine B12. Des bactéries méthanogéniques permettent le transfert du groupement méthyl de la vitamine B12 sur le mercure;(à partir de 10 kilos de sédiment actif, on a pu isoler 85 mg de vitamine B12). Cette réaction intervient uniquement dans la couche superficille des sédiments (3 centimètres).

Ces réactions sont résumées dans le tableau II.

2. La concentration du méthyl-mercure dans les sédiments est liée à la nature des matières organiques et au pH qui est optimum à 4,55. Sa libération à partir du sédiment dépend beaucoup de la teneur en soufre. Si elle est élevée, le méthyl-mercure a tendance à être retenu ; sinon, il est relargué dans l'eau sous forme de cation méthyl-mercure et assimilé directement par les organismes marins. On voit donc que l'écologie du milieu revêt une importance primordiale.

3. WOOD et ses collaborateurs (1968) (263) avaient déjà signalé la possibilité de concentration du mercure en présence de Plomb tétraéthyle par TRANSMETHYLATION. Le méthyl-mercure ainsi formé devient alors directement assimilable par les organismes marins.

AUBERT vient de montrer que la haute densité de population des zones industrielles ou touristiques de la partie occidentale du bassin méditerranéen entraîne une circulation d'automobiles et de canots à moteur qui rejettent par voie atmosphérique une quantité importante de tétraéthyle de Plomb.

Ces retombées vérifiées par leur accumulation dans les organismes marins côtiers favorisent donc la méthylation du mercure par le biais de la transméthylation.

Enfin, il ne faut pas négliger l'action des rejets industriels acides, tels ceux déversés par les usines productrices de titane, qui abaissent localement le pH. Or, nous avons vu plus haut que la méthylation était optima à 4,55.

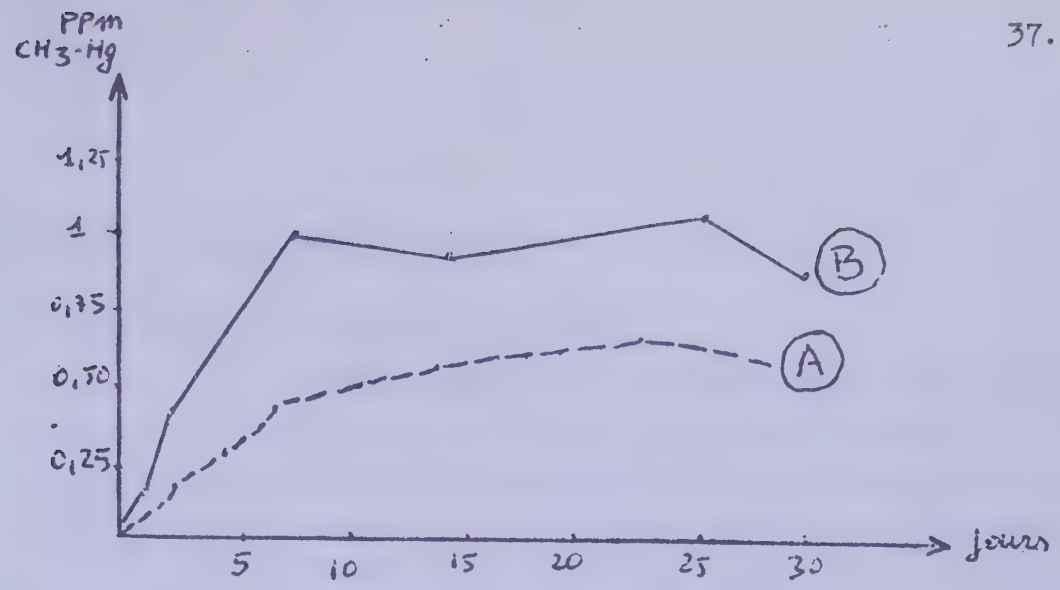

Tableau I = Methylation sédimentaire par adjonction de mercure inorganique : 10 ppm (courbe (A)) - 100 ppm (courbe (B)) -

(d'après JENSEN et JERNELOW)

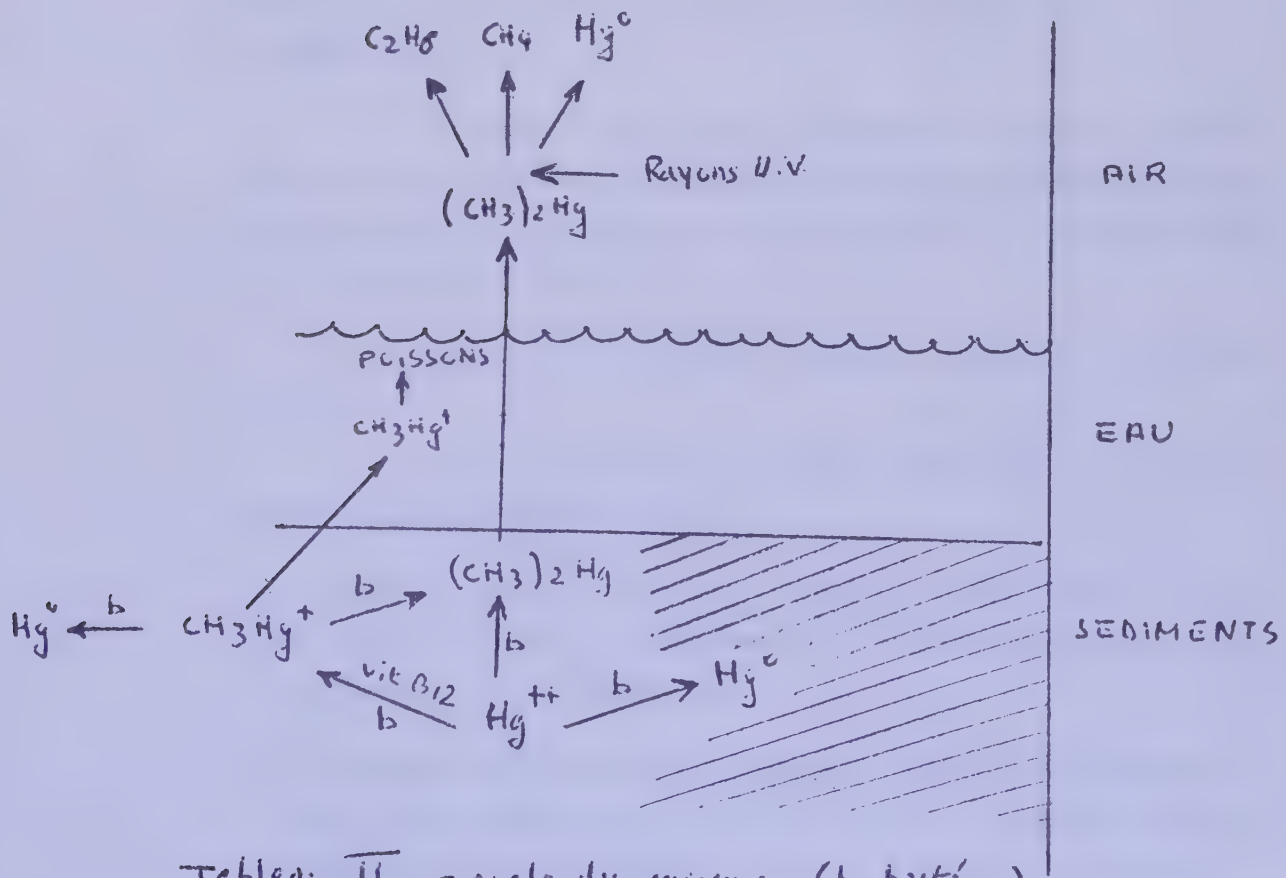

Tableau II = cycle du mercure (b = bactéries)

(d'après WOOD et AUBERT 1973)

CONTAMINATION par les SEMENCES TRAITEES -

1. Les organomercuriels dans l'Agriculture -

L'extrême affinité de l'ion mercurique vis-à-vis des matières protéiques en fait, in vivo, un caustique, un agent thioloprive, un destructeur cytoplasmique ; c'est pourquoi en médecine, dès l'avènement de l'antiseptie, et en Agriculture dès que fut reconnue la nécessité de lutte contre les agents cryptogamiques, ses propriétés furent mises à profit.

Malheureusement, son action bactéricide et fongicide dépasse souvent le but assigné et c'est pourquoi les sels mercuriques solubles d'acides minéraux (et particulièrement le bichlorure), malgré leur extrême activité, ont vu leur utilisation agricole disparaître depuis que l'on a réussi à synthétiser les ORGANOMERCURIELS.

Ce sont des combinaisons dans lesquelles le mercure entre en rapport direct avec des radicaux hydrocarbonés. La dissimulation partielle ou totale des valences de l'ion mercurique minimise sa toxicité ionique.

Tous les fongicides mercuriels dérivent du mercure divalent.

Ils peuvent être schématiquement divisés en trois grands groupes (CASTAGNOU) (34) :

a) le premier groupe comprend des dérivés d'acides organiques. Ce ne sont pas de vrais organomercuriels car ils présentent des réactions de l'ion mercurique.

b) le deuxième groupe est celui des semi-organomercuriels dans lesquels une valence seulement du mercure est saturée par un anion minéral ou organique, alors que l'autre est en rapport direct avec un radical carboné aliphatique ou aromatique.

Ce groupe, qui est le plus important quantitativement, comprend :

- les dérivés du méthyl-mercure : le plus utilisé est le méthyl-mercure - dicyandiamide ou Panogène.

- les dérivés de l'Ethyl-mercure : Céresan, Samesan, Granosan

- les dérivés du méthoxy ou l'éthoxyethyl-mercure : Sanigran, Mercuran, Soprosan

- les dérivés du phényl-mercure : B.Sarbach, Phelam, Fixtan.

c) le troisième groupe est celui des diorganomercuriels pour lesquels les deux valeurs du mercure sont en relation directe avec des radicaux organiques de type alkylé ou arylé. Ces produits ne répondent pas directement aux réactions ioniques du mercure et présentent une toxicité restreinte. Les plus connus sont les diméthyl-mercure et diéthyl-mercure.

Tous ces produits sont surtout utilisés pour le TRAITEMENT des GRAINES de SEMENCES, plus rarement pour le traitement des sols et des plantes.

Les graines peuvent être protégées de plusieurs manières : par immersion dans le produit dilué (juste avant d'être semées) ou bien par enrobage (en solution concentrée) au tambour rotatif, ce qui permet la conservation des graines jusqu'au moment des semailles. L'enrobage coloré cherche à minimiser le risque de consommation INVOLONTAIRE de ces graines.

2. Toxicité -

La toxicité de ces organomercuriels est due en grande partie à leur LIPOSOLUBILITE. De ce fait, la toxicité chronique est plus importante que la toxicité aigue.

Ils se localisent dans le foie, les reins, les hématies et surtout le CERVEAU. C'est l'ENCEPHALOPATHIE ORGANO-MERCURIELLE qui, symptomatologiquement, se manifeste différemment selon la nature des constituants fixés sur le mercure (34) :

- les Alkylsmercuriques : ce sont les plus liposolubles et les plus volatils ; l'encephalopathie rappelle celle de l'ergotisme, elle est de type psychique avec des troubles cérébelleux et des parésies des extenseurs de membres.

- les Alkoxyalkylmercuriques : ils sont moins toxiques que les précédents, la symptomatologie nerveuse est moins accusée. On note par ailleurs des troubles digestifs et une polyurie.

- les Arylmercuriques : symptomatologie nerveuse avec anémie et leucopénie.

3. Intoxications -

1956 - Dans le Nord de l'IRAK, plus de cent personnes furent empoisonnées par des graines de blé destinées à être semées ; ces graines étaient traitées par le fongicide GRANOSAN "M" (contenant 7,7 % d'éthyl-mercure toluène sulfonanilide).

Dans ce pays, où règne la famine, les habitants d'un pays eurent l'idée de "tester" ces graines sur des poulets. Au bout de quelques jours, n'observant aucun trouble chez ces animaux, ils commencèrent à consommer ces semences.

Les troubles observés concernent surtout le système nerveux central. On nota, par ailleurs, des douleurs osseuses et musculaires résistant aux analgésiques, un prurit intense de localisation génitale, palmaire et plantaire.

Par ailleurs, les cas sont remarquables par la fréquence de la protéinurie, polyurie, polydipsie.

DAHAN et ORFALY (44) insistent sur le fait que presque tous les sujets intoxiqués avaient des anomalies à l'E.C.G. :

- sous dénivellation du segment S-T, avec ou sans perturbation de l'onde T.
- allongement de Q-T : 0,4 à 0,6 seconde.
- extrasystoles ventriculaires avec parfois des lambeaux de tachycardie ventriculaire.

1960 -

Dans le centre de l'IRAK, plusieurs centaines de cas identiques se produisent ; on note de nombreux décès (JALILI) (104)

1961 -

C'est au PAKISTAN de l'ouest cette fois que plus de cent personnes utilisent de la farine de blé traitée par AGROSAN-"GN" (contenant 1 % d'éthyl-mercure et d'acétate de phényl-mercure).

34 personnes furent hospitalisées ; il y a 4 morts, mais beaucoup d'autres sont décédés parmi ceux qui avaient refusé l'hospitalisation.

HAQ (97) rapporte que ceux qui avaient pris la précaution de laver les graines soigneusement n'eurent aucun trouble.

Là encore, les symptômes furent à prédominance neurologiques (éthyl-mercure), rénaux et intestinaux (phényl-mercure). Enfin, l'auteur note la fréquence d'atrophies optiques.

1963 à 1965 -

A Panarama au GUATEMALA, le diagnostic ne fut pas évoqué immédiatement. Les symptômes étaient les suivants : paralysie des membres supérieurs et inférieurs, cécité, surdité, hypertonie,

coma et mort dans 21 cas sur 45 atteints (des enfants de moins de 10 ans pour la plupart).

On parla d'encéphalite virale, mais les tests sérologiques revinrent négatifs. C'est l'autopsie qui révèla la présence de méthyl-mercure dicyandiamide dans le cerveau, foie, rein de personnes qui, en raison de la famine, avaient mangé des graines traitées par le PANOGENE (contenant 1,5 % de méthyl-mercure dicyandiamide) (ORDONEZ) (182).

1969 -

A Alamagordo au NOUVEAU-MEXIQUE, trois enfants d'une famille de neuf furent hospitalisés pour troubles de la marche, troubles visuels, léthargie puis coma : on envisagea le diagnostic d'encéphalite virale, d'intoxication par lespsychotropes. D'autre part, il était certain que la famille n'avait pas utilisé de graines de semence pour son alimentation, d'autant qu'il n'y avait pas de famine.

Une enquête approfondie révèla que toute la famille, à l'exclusion des deux plus jeunes enfants, avait mangé de la viande d'un porc (provenant de l'élevage familial) tué par le père trois mois plus tôt. Les porcs avaient absorbé des graines de rebut traitées par le PANOGENE.

La mère, qui ne présentait aucun trouble, était enceinte au moment où elle mangea de la viande de porc contaminée ; elle donna naissance à un enfant mâle qui convulsa quelques heures après la naissance (ROUECHE) (203).

Quant aux porcs de l'élevage, 14 sur 17 perdirent la vue et 12 moururent (ROUECHE) (203) (157).

1971 - 1972 -

Plus récemment, une nouvelle série d'intoxications a été signalée en IRAK où plusieurs milliers de personnes ont été atteints - avec environ 200 décès - La cause de l'intoxication était la confection de pain à domicile avec de la farine de blé traitée.

4. NORMES de CONCENTRATION en MERCURE (C.M.A.) dans l'ALIMENTATION

Depuis l'apparition de troubles en rapport avec la contamination par le mercure, les organismes de santé des différents pays ont fixé des normes concernant les concentrations maxima admissibles (Maximum Allowable Concentrations : M.A.C.) de mercure dans l'alimentation.

Ce sont naturellement les pays concernés par ces problèmes qui ont fixé des normes les premiers : Japon, Suède, U.S.A.

Etats-Unis :

En 1963, la F.A.O. (Food and Agriculture Organization) et la W.H.O. (World Health Organization) ont proposé les limites suivantes :

- 0,05 ppm pour la nourriture (excepté poissons et coquillages)
- 0,50 ppm pour le poisson.

Suède, Japon :

La limite fixée pour les poissons est de 1 ppm. Il faut remarquer que cette limite est notablement plus élevée, mais une limite inférieure poserait pour ces deux pays des problèmes économiques et sociaux très concrets (43).

Canada :

0,5 ppm pour le poisson.

Italie : 0,7 ppm.

France :

Le Conseil supérieur d'hygiène publique a retenu en sa séance du 9 mai 1972 une norme de 0,5 ppm avec une tolérance de 0,7 ppm pour certaines espèces situées au sommet de la chaîne alimentaire (thonidés, squales).

Il faut noter enfin qu'en 1972 le Comité mixte F.A.O./W.H.O. a fixé la dose hebdomadaire tolérable provisoire à 0,3 mg de mercure total dont 0,2 mg au maximum sous forme de méthylmercure (168).

°

° °

5. CONCLUSION

Si nous reprenons les résultats des dosages de mercure dans les poissons d'eau de mer et d'eau douce, nous nous apercevons que, dans la plupart des cas, ce métal est en quantité inférieure aux normes actuellement admises (43).

Cependant, l'accumulation de mercure est toujours proportionnelle au poids des poissons. Par suite, les gros individus du sommet de la chaîne alimentaire présentent irrémédiablement des concentrations supérieures à ces normes.

Il est cependant normal de réaliser un contrôle permanent des produits de la mer et d'observer le respect des normes actuelles.

Les données toxicologiques et épidémiologiques ont fait ressortir que les concentrations maximales tolérables devaient être en réalité faibles pour assurer à long terme une protection certaine des consommateurs.

En ce qui concerne les gros poissons, étant donné qu'on ne peut agir sur le processus d'accumulation qui est un phénomène naturel et irréversible à l'échelle de la biomasse aquatique, sans doute faudra-t-il réduire la pêche de ces individus (43) ?

Pour ce qui est des poissons provenant des zones contaminées, on peut intervenir en localisant les secteurs pollués et peut-être y introduire la pêche dans un premier temps.

Si, par malheur, la teneur en mercure dans les mers devait augmenter, l'homme ne serait sûrement atteint que secondairement car les premiers effets seraient ressentis au niveau du phytoplancton.

Les études récentes de HARRISS et ses collaborateurs (1970)(97bis)ainsi que de NUZZI (1972) (179)montrent la grande sensibilité à court terme de certaines espèces de phytoplancton, vis-à-vis du mercure. Cette sensibilité se manifeste en général par un arrêt de la croissance ou une reproduction diminuée.

Les effets à long terme ne sont pas connus et on ne peut encore apprécier quelle serait la répercussion sur la production de la chaîne alimentaire, l'altération de ce premier maillon, transformateur d'énergie solaire en composants nutritifs élémentaires (43).

III. DOSAGES - METABOLISME - NORMES

- METHODES de DOSAGE du MERCURE -

A. DOSAGE du MERCURE dans les PRODUITS BIOLOGIQUES -

Le dosage du mercure dans les divers milieux biologiques se justifie plus encore que pour d'autres toxiques industriels. En effet, la plupart des signes cliniques indiscutables de l'hydrargyrisme sont TARDIFS ; d'autre part, les troubles de la vision, de l'audition, les paresthésies, la dysarthrie, les troubles psychiques n'ont rien d'évocateur s'ils sont isolés.

Comme l'intoxication se révèle habituellement irréversible, il est nécessaire de la DECELER à un STADE PRECLINIQUE, d'où l'importance des dosages dans les produits biologiques (67).

Nous allons passer en revue sommairement les différentes méthodes de dosages utilisées depuis la seconde guerre mondiale. Nous n'entrerons pas dans les détails des techniques de laboratoire utilisées, ceci sortant du cadre de notre étude.

Les dosages du début du siècle avaient une sensibilité d'environ 10^{-4}, c'est-à-dire de l'ordre de 0,1 gr/litre ; on comprend donc que seul l'examen clinique permettait d'arriver au diagnostic (GOLDWATER) (89).

1. DOSAGE COLORIMETRIQUE :

Vers 1930, FISCHER (64) améliora considérablement les méthodes de dosage en faisant réagir les métaux avec la diphényl-thiocarbazone (Dithizone). La formation de complexes métal-Dithizone donne une réaction colorée caractéristique, jaune-orangée (en cequi concerne le complexe mercure-Dithizone).

Cette méthode colorimétrique a été ensuite améliorée par l'emploi d'un dérivé proche, la DI-BETA-NAPHTYL-THIOCARBAZONE qui fournit dans les mêmes conditions de technique une coloration rouge

plus facile à percevoir et par ailleurs plus stable (FABRE et TRUHAUT) (60). La précision de la méthode est de 2.10^{-8}, soit 20 microgrammes par litre. Cette méthode cède maintenant de plus en plus le pas aux méthodes spectrophotométriques d'absorption atomique.

2. SPECTROMETRIE d'ABSORPTION ATOMIQUE sans FLAMME :

Le premier montage a été réalisé par WOODSON en 1939 ; depuis, de nombreux procédés ont été décrits, mais le principe est toujours le même : la vapeur du mercure monoatomique libérée par voie physique ou chimique absorbe à 253,7 nm la raie de résonance du mercure. Le problème délicat du dosage réside à la fois dans la minéralisation, où il faut éviter les pertes de métal, et dans le dosage proprement dit où il faut apporter rapidement l'ensemble de la vapeur de mercure au contact de la radiation (CUMONT et coll. 1973) (41).

Selon BOURDON (1973), la précision de la méthode est de l'ordre du $\frac{1}{20}$ de microgramme, soit $0,5.10^{-10}$ gramme ! La spectrométrie d'absorption atomique est actuellement la méthode de choix de dosage du mercure.

3. ANALYSE par ACTIVATION NEUTRONIQUE :

Nous citerons simplement cette méthode mise au point depuis 1964 (SJOSTRAND) (214); (ERWALL) (56), d'une haute sensibilité et spécificité, mais dont l'emploi nécessite un réacteur atomique et des instruments auxiliaires complexes, ce qui limite son intérêt.

B. DOSAGE des VAPEURS de MERCURE dans l'ATMOSPHERE -

Le moyen le plus grossier de rechercher qualitativement le mercure, dans l'atmosphère d'un atelier par exemple, consiste à employer une feuille de papier recouverte d'une couche de sulfure de sélénium jaune qui, exposée à l'air contenant des vapeurs de mercure, noircit à vue d'oeil par formation de sulfure de mercure.

L'appareil (détecteur de gaz) DRÄGER permet de déterminer immédiatement et semi-quantitativement la concentration de gaz présent et ceci sur les lieux mêmes du travail, évitant ainsi l'analyse par un laboratoire. L'appareil comporte une pompe aspirante à soufflet qui aspire l'air à analyser à travers un tube réactif contenant du chlorure d'or qui, au contact du mercure, se transforme en or colloïdal ; le nombre d'aspirations nécessaire pour obtenir un anneau gris-violet est inversement proportionnel à la teneur en mercure de l'atmosphère. Le domaine de la mesure s'étend de 0,1 à 20 mg/m^3.

Pour un dosage plus précis, on s'adresse actuellement à la méthode spectrophotométrique ; l'appareil est réglé sur la longueur d'onde d'absorption des vapeurs de mercure. Les radiations sont dirigées vers un tube dans lequel est envoyé l'air à examiner ; on détermine alors la concentration (de 0,01 à 10 mg/m^3) (JENNY) (110).

Ainsi, en l'espace d'une soixantaine d'années, la sensibilité des méthodes de dosage du mercure est passée de 10^{-4} à 10^{-10} c'est-à-dire que <u>les méthodes employées actuellement sont un million de fois plus précises qu'au début de ce siècle</u>.

- DOSAGE du MERCURE chez des SUJETS NON EXPOSES -

Avant 1930, on ne cherchait pas à définir de teneur "normale" en mercure chez l'homme. Cela était dû au fait que les méthodes de dosages employées n'avaient pas une grande sensibilité (voir le chapitre sur les techniques de dosage), si bien que la normale était ..."zéro" ! On comprendra donc que la présence de mercure en quantité décelable dans les tissus était considérée comme anormale (GOLDWATER) (89).

1. URINE :

Entre 1936 et 1963, plusieurs articles cherchèrent à définir, les progrès techniques aidant, la concentration normale en mercure dans l'urine. Malheureusement, beaucoup de ces informations sont fragmentaires et omettent de mentionner des points importants comme le nombre de sujets étudiés ou la sensibilité de la méthode de dosage employée.

A titre indicatif, citons quelques uns de ces résultats (GOLDBERG) (80) :

- BUCKELL (1946) ..... 5 à 90 γ /jour dans l'urine
- MONIER-WILLIAMS (1949) ..... moins de 1 γ /jour dans l'urine
- WARKENY and HUBBARD (1951) ..... 0 à 50 γ /jour dans l'urine
- TOMPSETT and SMITH ..... moins de 5 γ/jour dans l'urine
- NOBEL and LEIFHET (1961) ..... moins de 30 γ /jour dans l'urine

En 1961, sous les auspices de la World Health Organization (W.H.O.) et de l'Université de Columbia, une grande enquête est lancée afin de cerner davantage la notion de concentration normale sanguine et urinaire. Des échantillons sont demandés dans 15 pays différents et analysés par l'Université de Columbia.

Les sujets d'étude sont choisis au hasard à la seule condition de n'être pas en contact avec le mercure, professionnellement ou par le biais d'un médicament.

En ce qui concerne l'urine, l'enquête portait sur 1 107 échantillons.

La sensibilité de l'analyse était de 0,5 γ /litre. Le tableau suivant résume les résultats :

- mercure urinaire "normal" en γ /litre (en % cumulatif) -

0 (< 0,5 γ)	78 %
< 5 γ	86 %
< 10 γ	89 %
< 15 γ	94 %
< 20 γ	95 %
< 25 γ	96 %
25 à 50 γ	2,- %
> 50 γ	1,5 %
Valeur la plus élevée : 221 γ .	

(d'après GOLDWATER 1961) (89)

La valeur la plus intéressante qui se dégage de ce tableau c'est que 95 % DES SUJETS NON EXPOSES ONT MOINS DE 20 γ /litre. C'est la limite supérieure de la normale pour le groupe étudié.

2. SANG :

Avant cette enquête de 1961, on ne trouve que peu de résultats concernant le taux sanguin du mercure chez les sujets non exposés. Voici les résultats rapportés en gammas par litre (1 gamma = 1 microgramme) :

STOCK (1936) (225) ..... 3 à 7 γ /litre
SZEP (1940) (228) ..... 1,6 à 5 γ /litre
BENNING (1958) (14) ..... 0 à 3 γ /litre

L'étude conjointe W.H.O./Université de Columbia portait sur 812 échantillons sanguins de 15 pays différents.

- mercure sanguin "normal" en ɣ /litre (en % cumulatif) -

0 (< 0,5 ɣ)	77 %
< 10 ɣ	85 %
< 20 ɣ	89 %
< 30 ɣ	95 %
< 40 ɣ	97 %
< 50 ɣ	97,2 %
50 à 100 ɣ	1,2 %
>100 ɣ	1,2 %

Valeur la plus élevée : 396 ɣ .

(d'après GOLDWATER) (89)

95 % DES SUJETS NON EXPOSES ONT MOINS DE 30 ɣ /litre. On peut donc considérer ce chiffre comme la limite supérieure de la normale pour le groupe étudié.

GOLDWATER (89) cherche à expliquer la présence d'un certain nombre de résultats élevés par des erreurs de laboratoire, des contaminations d'échantillons par manipulation, usage d'antiseptiques à base de mercure ou encore par le fait que certains sujets étaient peut-être exposés à leur insu à une source de mercure dans leur environnement.

3. SALIVE :

Lorsque Johann KEYSSLER visita une usine d'extraction de mercure à Idria en 1730, il remarqua l'amalgation de morceaux de cuivre que des ouvriers manipulaient ou tenaient entre leurs lèvres durant leur travail Ainsi, était découverte la présence de mercure dans la salive et la sueur des travailleurs exposés.

En 1961, une étude fut réalisée sur la teneur en mercure de 13 sujets non exposés. Aucun résultat n'atteignait alors le niveau de sensibilité de la technique de dosage (5 ɣ /litre). Nous reverrons

les taux salivaires, ainsi que leur corrélation avec le taux sanguin dans le chapitre concernant les sujets exposés.

4. TISSUS :

Avant 1940, il n'existe que très peu de publications concernant la teneur du tissu humain en mercure, (BODNAR et SZEP) (22). Quatre ans plus tard, STOCK réalise une étude importante : 419 échantillons provenant de 63 autopsies. Etant donné les différences de techniques de dosage employées, les résultats ne sont pas comparables avec les études récentes.

En 1967, JOSELOW, GOLDWATER et WEINBERG (118) analysent 236 échantillons provenant de 36 cadavres (25 hommes et 11 femmes) qui n'étaient pas exposés au mercure de leur vivant. L'analyse porte sur 10 organes différents et à l'état "frais". Nous ne mentionnons que la moyenne des résultats suivant l'organe :

- Concentrations tissulaires en mercure (ppm) -

Rein	2,75
Foie	0,30
Muscle	0,15
Coeur	0,15
Cerveau	0,10
Poumon	0,10
Intestin grêle	0,10
Gros intestin	0,05
Pancréas	0,05
Rate	0,05

(d'après JOSELOW and all) (118)

La notion importante qui saute aux yeux est l'importance de la teneur en mercure dans les reins par rapport aux autres organes (8 à 55 fois plus). Ce résultat corrobore les enquêtes antérieures. Dans le groupe de sujets étudié ici, selon les auteurs, la teneur en mercure n'est pas proportionnelle à l'âge.

5. CHEVEUX et ONGLES :

L'analyse des cheveux évoque habituellement la recherche d'une intoxication par l'arsenic avec tout l'aspect historique et criminologique que l'on y associe souvent.

En dehors de tout contexte de médecine légale, il est intéressant de doser le mercure dans les phanères ; en effet, comme l'arsenic, il possède une affinité pour les acides aminés soufrés (cystéine, cystine) présents en quantité abondante dans les ongles et les cheveux.

D'autre part, la chevelure est une des rares parties du corps, avec les dents et les os, à ne pas se décomposer après la mort, d'où l'avantage de comparer des dosages ... d'un siècle à l'autre. A titre anecdotique, WOLBARSHT et SAX (262) ont suggéré, voici une dizaine d'années, que le roi Charles II d'Angleterre était mort d'intoxication mercurielle. Pour justifier leur hypothèse, ils insistaient d'une part sur l'attirance notoire qu'avait le roi, les dernières années de sa vie, pour les expériences scientifiques avec le mercure et, d'autre part, sur les symptômes de la maladie qui devait l'emporter en 1685. L'analyse révèla une teneur de mercure dans les cheveux dix fois supérieure à la normale ! GOLDWATER (89) cependant tempère les conclusions de ces auteurs en indiquant la possibilité d'une contamination mercurielle au cours de l'embaumement.

Revenons à des études plus scientifiques. NIXON et SMITH (176) en 1965 ont comparé la teneur du mercure des poils et des ongles chez les dentistes et sur des témoins (20 + 26, soit 46 personnes).

- Teneur en mercure dans les phanères (ppm) groupe témoin et dentistes -

	Témoins	Dentistes
Ongles des doigts	) 5,1	69
Ongles des orteils	)	9
Cheveux	) 8,8	32
Poils (aisselles)		8

La forte concentration sur les doigts et les cheveux des dentistes semble plus être due au dépôt qu'à l'absorption. Plus récemment, YAMAGUCHI (1970) étudie la teneur en mercure dans les cheveux des sujets habitant des pays différents. Constatant des chiffres plus élevés chez les Japonais, il invoque comme raison l'alimentation (poissons) et la pollution de l'air.

Au terme de cette étude de la teneur en mercure chez les sujets non exposés, nous retiendrons que chez 95 % DES SUJETS ETUDIES :

- LE MERCURE URINAIRE est INFERIEUR à 20 γ /litre

- LE MERCURE SANGUIN est INFERIEUR à 30 γ /litre

°

° °

- DOSAGE du MERCURE chez des SUJETS EXPOSES -

A. MERCURE URINAIRE -

1. RELATION entre le MERCURE URINAIRE et l'INTENSITE de l'EXPOSITION :

Les études de MOSKOWITZ (166) et de KLEINFELD (130) aboutissent à une relation directe entre la concentration atmosphérique en mercure du lieu de travail et la concentration urinaire telle que : $\frac{\text{concentration atmosphérique}}{\text{concentration urinaire}} = 3$. L'enquête de ELKINS (107) aboutit à un rapport égal à 2,6.

JACOBS et coll. (108) reprennent ces études, les nuancent et concluent qu'il existe une BONNE CORRELATION EXPOSITION/ MERCURE URINAIRE au NIVEAU du GROUPE, mais qu'elle est moins nette au niveau individuel.

2. RELATION entre le MERCURE URINAIRE et la DUREE de l'EXPOSITION :

Quatre auteurs ont essayé d'établir une relation entre le taux d'excrétion urinaire et la durée de l'exposition au mercure. ASHE (6) le premier, en 1949, expose des lapins à une atmosphère contenant du mercure et constate une élimination maxima à la sixième semaine, puis une diminution de l'excrétion urinaire. SHOIB (212) de son côté, puis BENNING (14) et BIDSTRUP (19) étudient le phénomène chez l'homme. Enfin, LADD et coll. (1963) (134) reprennent les études précédentes, ainsi que les travaux de BRUUSGAARD, et les soumettent à l'analyse statistique. (Ils utilisent pour cela le "SPEARMAN rank correlation coefficient") (220). Dans trois sur quatre des séries de LADD, on retrouve un taux urinaire plus élevé chez des sujets exposés depuis longtemps et lorsqu'ils soumettent les résultats des auteurs précédents à l'analyse statistique, la diminution de l'excrétion après une exposition prolongée n'est pas confirmée.

Ainsi, selon JACOBS (108), il n'est pas prouvé statistiquement qu'il y ait une augmentation ou une diminution de l'excrétion urinaire de mercure chez des ouvriers exposés depuis longtemps. Autrement dit, IL N'Y A PAS de CORRELATION DUREE d'EXPOSITION/EXCRETION URINAIRE.

3. RELATION entre le MERCURE URINAIRE et les SIGNES CLINIQUES :

De nombreux auteurs se sont penchés sur ce problème capital et il faut bien dire que nous nous trouvons devant un aspect de la toxicologie du mercure où règne la plus grande confusion.

Passons en revue les principales publications qui ont abordé ce problème.

SMITH et MOSKOWITZ (217) insistent sur la variabilité des résultats chez les sujets exposés et même sur leur discordance. Ils citent l'exemple de plusieurs ouvriers dont l'examen clinique est négatif et qui urinent des quantités énormes de mercure, supérieures à 3 mg/litre ! Par contre, d'autres ouvriers, avec des taux inférieurs à 1 mg/litre, ont des signes indiscutables d'hydrargyrisme.

BENNING (14) ne trouve pas de relation entre les niveaux d'excrétion urinaire et la symptomatologie.

BISTRUP et coll. (19) remarquent que l'excrétion urinaire de 300 γ /jour est souvent associée à des signes d'intoxication.

DINMAN et coll. indiquent, entre autres choses, la grande variabilité de l'excrétion urinaire et son absence de relation avec des signes cliniques. Comme mesure pratique, ils soustraient temporairement de leurs postes les travailleurs dont le taux dépasse 100 γ/litre.

Pour OIKAWA (181), il existe une corrélation entre l'exposition et la clinique ; il signale, par ailleurs, une diminution de l'activité cholinestérasique chez les travailleurs exposés.

CARLIN (32) semble être le seul de cet avis.

Enfin, d'autres auteurs, TAWAST (232), LEDERGERBER (138), BURGENER (30) et FRIBERG (119) ne trouvent pas de corrélation exposition/clinique.

JACOBS et coll. (1964) (108) écrivent en préambule d'un article : "confusion et ignorance, voilà les deux termes que l'on peut appliquer à la question de la signification du mercure dans l'urine". Ils étudient un groupe de travailleurs exposés et posent 16 fois le diagnostic d'hydrargyrisme suivant les critères suivants :

1) tremblement
2) deux des signes suivants : gingivite, exagération des réflexes, hypersialorrhée, troubles de l'écriture, troubles du caractère, troubles du sommeil.

Les dosages urinaires sont inférieurs à 300 δ /litre, 11 fois sur 16. La valeur la plus élevée est de 600 δ /litre. Les auteurs ne trouvent pas de corrélation entre les signes cliniques et l'élimination urinaire et ils concluent qu'il n'existe pas de concentration au-dessus de laquelle on peut s'attendre à la survenue de troubles et en-dessous de laquelle ces mêmes troubles ne peuvent apparaître.

Pour nous résumer, reprenons l'avis de la plupart des auteurs, à savoir qu'IL N'Y A PEU OU PAS de CORRELATION SIGNES CLINIQUES/EXCRETION URINAIRE.

4. RELATION entre le MERCURE URINAIRE et la PROTEINURIE :

La recherche de protéines dans les urines est un examen de routine que pratiquent tous les laboratoires. La méthode employée est relativement peu sensible et la réaction est négative chez la plupart des sujets. L'utilisation d'une méthode de dosage très sensible permet de constater par contre qu'il existe des traces de protéines chez pratiquement tout le monde.

JOSELOW et coll. (117) ont eu l'idée de comparer un groupe de 52 ouvriers exposés au mercure à un groupe de contrôle de 32 personnes. Avant eux, plusieurs auteurs avaient évoqué la relation hydrargyrisme/protéinurie : FRIBERG (71) 2 cas - GOLDWATER (82) 3 cas - KAZANTZIS (125) 3 cas - SMITH et WELLS (1960) (218) 3 cas. L'intérêt de l'étude de JOSELOW est d'avoir fait des dosages d'une manière systématique chez un nombre beaucoup plus grand de sujets, et en comparant les résultats avec un groupe de contrôle.

Le tableau ci-dessous correspond à une analyse semestrielle, durant 5 ans, chez 52 ouvriers exposés au mercure inorganique et au phényl-mercure :

- Comparaison de la protéinurie avec ou sans exposition mercurielle -
(protéinurie exprimée en mg/litre)

	≤ 100	> 150	moyenne
Groupe exposé	65 %	15 %	90
Groupe témoin	90 %	0 %	53

La différence entre les deux groupes est statistiquement hautement significative (P inférieur à 0,01). Ainsi, IL EXISTE UNE CORRELATION POSITIVE, POUR un GROUPE DONNE, entre la PROTEINURIE et l'EXCRETION URINAIRE de MERCURE.

Cependant, l'auteur conclut en insistant sur le fait qu'en cas d'excrétion urinaire mercurielle modérée, la survenue d'une protéinurie n'est pas suffisamment certaine ou nette pour que cette analyse devienne un examen de routine de détection précoce de l'hydrargyrisme.

B. MERCURE SANGUIN -

Les publications cherchant à établir un lien entre le mercure sanguin et l'exposition ou les signes cliniques d'hydrargyrisme sont nettement moins nombreuses que pour l'excrétion urinaire du mercure.

1. RELATION entre le MERCURE SANGUIN et l'INTENSITE de l'EXPOSITION :

TURRIAN (246), le premier, a essayé de comparer les concentrations dans l'air et dans le sang. Pour cela, il dose le mercure urinaire chez trois groupes de sujets travaillant à des postes où la concentration de mercure dans l'atmosphère est différente.

- Comparaison mercure Atmosphère/Sang -

Hg Atmosphère mg/m^3	Hg Sang moyenne (γ/litre)
0,01 à 0,06	17
0,05 à 0,23	53
0,3 à 0,6	56

(d'après TURRIAN) (246)

L'auteur trouve ainsi une corrélation entre l'exposition et le taux de mercure sanguin.

BEANI (13), de son côté, arrive à la même conclusion, mais en ajoutant par ailleurs que le taux sanguin diminue rapidement après l'arrêt de l'exposition.

Il est possible d'avancer qu'en ce qui concerne les groupes étudiés, IL EXISTE une CORRELATION entre le MERCURE SANGUIN et l'INTENSITE de l'EXPOSITION.

Nous allons voir que le problème est différent en ce qui concerne la DUREE de l'exposition.

2. RELATION entre le MERCURE SANGUIN et la DUREE d'EXPOSITION :

JACOBS et coll. (1963) (107) ont étudié le taux sanguin de mercure chez 58 ouvriers exposés à des vapeurs de mercure, en fonction de leur ancienneté de ce type de travail. Les teneurs de l'atmosphère variaient de 0,02 à 0,76 mg/m^3. En utilisant les critères de diagnostic d'hydrargyrisme que nous avons vus plus haut, ils trouvaient 15 cas d'intoxication chronique. Voici leurs résultats : IL N'Y A PAS de CORRELATION entre le MERCURE SANGUIN et la DUREE de l'EXPOSITION, du moins dans ce type d'exposition au mercure.

3. RELATION entre le MERCURE SANGUIN et le TYPE de COMPOSE MERCURIEL UTILISE :

GOLDWATER (85) rapporte en 1964 le fait suivant : au cours de la surveillance périodique d'ouvriers exposés au mercure, on s'aperçut que 9 d'entre eux avaient des taux nettement plus élevés que leurs compagnons de travail et cela depuis deux mois. Or, ces hommes manipulaient depuis peu du méthoxyéthyl-mercure ; ce fait suggérait donc que certains alkyls-mercure et, particulièrement, le méthoxyéthyl-mercure avaient une affinité sanguine. C'est là un point capital de la toxicologie du mercure. Le taux de mercure sanguin est donc lié au type chimique et, par conséquent, au métabolisme du composé mercuriel utilisé. Arrêtons-nous un moment sur ce problème.

METABOLISME des COMPOSES ORGANIQUES

- le phényl-mercure et le méthoxyéthyl-mercure sont transformés dans l'organisme en mercure inorganique (164)

- par contre, les composés alkyls-mercure sont beaucoup plus stables et circulent tels quels dans le sang (73) (165). Ils ont tendance à s'accumuler dans les reins et dans le cerveau beaucoup plus que le phényl et le méthoxyéthyl-mercure. Ceci est en accord avec la symptomatologie nerveuse de l'intoxication par le méthyl-mercure. NORSETH (1973) (non publié) a montré que 98 % du mercure trouvé dans le cerveau est sous forme de méthyl-mercure (idem pour MAGOS BIO. J., 130, 2, 1972 : 63-4).

- Distribution et rétention -

a) Phényl-mercure : sa distribution a été étudiée chez la souris et le lapin par BERLIN et ULLBERG (17). Elle est semblable à la répartition des sels inorganiques, mis à part les premières semaines où la concentration est supérieure dans le foie et les hématies. Cette différence transitoire est probablement due aux délais de transformation du phényl-mercure en mercure inorganique.

LADD et coll. (135), qui ont étudié les effets du benzoate, oléate et acétate de phényl-mercure chez l'homme, considèrent que la toxicité du phényl-mercure est comparable à celle des dérivés inorganiques.

b) Méthoxyéthyl-mercure : la distribution est identique à celle du phényl-mercure (BERLIN et NORDBERG).

c) Alkyl-mercure : ici le problème est différent, l'élimination est très LENTE, surtout chez l'homme et les primates, d'où le risque considérable d'accumulation. Le péthyl-mercure s'accumule dans les hématies à un tel point que 90 % du mercure total sanguin se trouve dans les globules rouges (GOLDWATER) (85), GAGE (73). Le méthyl-mercure a aussi tendance à s'accumuler dans le cerveau. Sa demi-vie biologique chez l'homme est de 70 jours. Ceci correspond à une excrétion journalière de 1 % (KITAMURA) (128).

Le méthyl-mercure est transporté dans le sang par les hématies dans lesquelles il semble être lié au radicaux sulfhydriles. La lenteur de l'excrétion que nous venons de voir est probablement due au fait qu'il est excrété par la bile et ensuite complètement réabsorbé par la paroi digestive (CLARKSON - 1971). Cette excrétion par la bile s'effectue sous forme de complexe méthyl-mercure-cystéine d'une part et de mercure inorganique d'autre part. Le complexe méthyl-mercure-cystéine est rapidement réabsorbé, contrairement au mercure inorganique qui l'est très peu (NORSETH 1971) (178).

Il existe donc un CYCLE ENTEROHEPATIQUE du méthyl-mercure.

Signalons enfin que plus de 50 % du mercure présent dans les selles provient des cellules épithéliales de l'intestin qui desquament dans la lumière du tube digestif. Or, dans ces cellules, 5 % seulement du mercure est sous forme inorganique, alors que dans les selles il l'est à 50 %. Selon NORSETH (178), il existe donc un processus de DEMETHYLATION lié à la présence de la flore intestinale au niveau du caecum et du colon.

Nous avons vu dans le chapitre sur l'exposition écologique que les microorganismes des sédiments pouvaient méthyler les composés inorganiques du mercure. De la même manière, différents composés organiques et inorganiques mercuriels peuvent être transformés dans l'organisme en composés alkylés (KARHAUSEN 1973) (123). De plus, tous les microorganismes capables de synthétiser la vitamine B12 sont aussi capables de synthétiser le méthyl-mercure.

Par ailleurs, les études chez l'animal et chez l'homme (au cours de la maladie de MINAMATA) ont montré que le méthyl-mercure passait facilement le placenta à tel point que le mercure sanguin foetal est 20 % plus élevé que le mercure sanguin maternel (TEJNING 1968). Ce phénomène explique ainsi la possibilité de troubles neurologiques chez un enfant né d'une mère apparemment indemne de toute manifestation nerveuse.

Enfin, en ce qui concerne les alkyls-mercure dans le sang, et c'est là un point important, LUNDGREN (145) a montré que le mercure était retenu principalement dans les hématies, tandis que la concentration plasmatique était beaucoup plus faible, de même que l'élimination urinaire. Il oppose ce phénomène à l'exposition au mercure inorganique où les niveaux plasmatique et urinaire sont élevés. Il en conclut que l'excrétion urinaire est le reflet de la concentration plasmatique ; par conséquent, l'analyse d'urine, dans le cas

d'une exposition aux alkyls-mercure, sera un mauvais critère d'intoxication.

Plus récemment, les Suédois, qui s'intéressent de près au métabolisme du méthyl-mercure, en raison de la contamination du poisson par ce composé, ont eu l'idée de déterminer la répartition du méthyl-mercure chez l'homme en administrant à 3 volontaires une dose de méthyl-mercure radioactif (203 Hg).

Dix minutes seulement après l'administration orale, on retrouve du 203 Hg dans le sang avec une concentration 10 fois plus élevée dans les hématies que dans le plasma (ABERG et coll. 1969) (1).

L'excrétion principale est fécale et l'excrétion urinaire est véritablement minime comme en témoigne le tableau ci-dessous :

- Excrétion urinaire et fécale de 203 Hg en fonction du temps -
(en % cumulatif)

	Urine	Fèces
10ième jour	0,2 %	13 %
50ième jour	3,- %	34 %

Ces résultats correspondent aux moyennes des excrétions des 3 volontaires. Les demi-vies du méthyl-mercure ont été respectivement de 70,4 - 74,2 et 73,7 jours.

Nous verrons dans un autre chapitre les travaux récents concernant l'absorption intestinale du mercure et son action au niveau cellulaire, mais d'ores et déjà une notion importante se dégage : en matière de toxicologie, l'ancienne distinction composés organiques et composés inorganiques nest plus tout à fait correcte : ce qu'il faut séparer, c'est d'UNE PART le MERCURE NON ALKYLE (inorganique et composés organiques non alkylés) et d'AUTRE PART, les COMPOSES ALKYLES (KARHAUSEN 1973) (123).

Finalement, on voit que l'interprétation de la signification du mercure dans le sang est très complexe et qu'elle sera différente suivant le type du dérivé considéré, alkylé ou non.

C. RELATION entre le MERCURE SANGUIN et le MERCURE URINAIRE -

GOLDWATER (83) s'est attaché à comparer les taux sanguins et urinaires de travailleurs exposés au mercure organique et inorganique. Il a ainsi étudié 4 groupes d'une trentaine de personnes provenant de 2 usines. Suivant les postes de travail, la concentration de mercure dans l'air variait de 0,02 à 2,4 mg/m^3. Ces résultats ont été soumis à l'analyse statistique (SPEARMAN rank correlation analysis) (220).

Dans trois séries sur quatre il note un assez bon degré de corrélation entre les taux sanguins et urinaires (P inférieur à 0,01). Dans la quatrième série, la corrélation n'est pas bonne ($P > 0,05$).

Par ailleurs, si cette corrélation est relativement significative au niveau du groupe, elle ne l'est pas au niveau de l'individu. Cette étude date de 1962 ; on comprend mieux aujourd'hui les variations de corrélation entre les groupes étudiés : en effet, l'exposition mercurielle était à la fois organique et inorganique. Peut-être, mais ce n'est là qu'une hypothèse, le quatrième groupe manipulait-il principalement des dérivés organiques, d'où l'absence de corrélation sang/urine ?

D. PERSISTANCE du MERCURE URINAIRE et SANGUIN après l'ARRET de l'EXPOSITION-

Il existe peu d'études concernant ce problème : MARKWITH (1940) fait une enquête chez 105 travailleurs exposés au mercure, durant les 7 mois qui suivirent l'arrêt de leur activité. Il conclut que l'excrétion urinaire du mercure après arrêt de l'exposition est fonction du logarithme du temps écoulé depuis cet arrêt.

En 1966, GOLDWATER et coll. (86) dosent le mercure dans le sang et les urines de 10 ouvriers d'une manufacture de chapeaux, ayant manipulé le mercure durant 18 à 46 années et qui étaient en retraite (donc écartés de toute exposition) depuis 3 à 6 ans ; voici les résultats :

- Mercure sanguin et urinaire par rapport au nombre d'années écoulées depuis la fin de l'exposition -

Cas n°	EXPOSITION (en années)	RETRAITE (Nombre d'années)	MERCURE SANGUIN (γ/l)	MERCURE URINAIRE (γ/l)
1	42	6	225	35
2	46	4	90	5
3	25	4	81	44
4	41	4	45	15
5	20	3	144	119
6	22	3	45	15
7	40	6	0	44
8	18	4	30	21
9	25	6	60	-
10	46	4	45	11

(d'après GOLDWATER) (86).

Au vu de ce tableau, une conclusion s'impose, c'est la persistance du mercure chez tous les sujets, que ce soit dans le sang ou dans l'urine. Par ailleurs, les concentrations semblent indépendantes de la durée de la cessation de l'activité : par exemple, les trois sujets en retraite depuis le plus longtemps (6 ans) ont 0,60,225 γ/l de mercure dans le sang, c'est-à-dire la valeur la plus haute et la valeur la plus basse sur la série étudiée !

Le petit nombre de sujets ne permet pas de tirer beaucoup de conclusions ; contentons-nous de remarquer que, dans le groupe étudié, IL PERSISTE du MERCURE dans le SANG et l'URINE de TOUS les SUJETS, 3 à 6 ANS APRES l'ARRET de l'EXPOSITION.

E. RELATION entre le MERCURE SALIVAIRE et le MERCURE SANGUIN et URINAIRE -

La sécrétion du mercure, aussi bien que les autres métaux lourds, par les glandes salivaires est connue depuis longtemps (MELVILLE 1930) (152), (PEREGUD 1937) (187). La gingivité, signe bien connu d'hydrargyrisme a été attribuée à la présence de mercure dans la salive (MAC GEORGE 1935) (146). Cependant, jusqu'à ces dernières années aucune étude quantitative n'avait été entreprise.

En 1968, JOSELOW et coll. (120) ont étudié le taux salivaire, urinaire et sanguin chez 40 travailleurs exposés au mercure inorganique et organique. Le problème de la salivation a été résolu très simplement au moyen d'un ..... bonbon acidulé posé sur la langue des sujets et permettant le recueil d'environ un millilitre/minute par personne. Voici les résultats et les moyennes des dosages effectués :

- mercure sanguin, salivaire et urinaire chez 40 sujets exposés -

MERCURE (γ/l)	SANG % des sujets	SALIVE % des sujets	URINE % des sujets
Moins de 50	2,5	50	0
50 à 100	55,-	40	15
100 à 150	12,-	10	)
150 à 200	15,-	-	) 35
200 à 250	10,-	-	)
250 à 300	2,5	-	)
300 à 500	2,5	-	15
500 à 1 000	-	-	12,5
1 000 à 1 500	-	-	17,5
plus de 1 500	-	-	5,-

(d'après JOSELOW) (120)

Les moyennes des dosages sont les suivantes :

- sang ..... 130 γ /litre
- salive ... 50 γ /litre
- urine .... 515 γ /litre

JOSELOW a soumis ses résultats à l'analyse statistique. Sa conclusion est qu'IL EXISTE une HAUTE CORRELATION (P inférieur à 0,01) entre le MERCURE SANGUIN et le MERCURE SALIVAIRE.

Le rapport mercure $\frac{\text{salive}}{\text{sang}}$ est d'environ $\frac{2}{5}$

F. RELATION entre l'EXPOSITION et DIFFERENTES CONSTANTES BIOLOGIQUES -

a) COPROPORPHYRINE, ACIDE DELTA-AMINOLEVULINIQUE -

Depuis la découverte de l'affinité du mercure pour les groupements SH, plusieurs auteurs, partant du principe que plusieurs enzymes impliqués dans la biosynthèse de l'hème possèdent des groupements sulfhydriles, se sont intéressés aux constituants de cette synthèse. Dans le cas de l'exposition au mercure, acide delta-aminolévulinique, porphobilinogène et coproporphyrine ont été tour à tour les objets de leurs recherches. Ceci était d'autant plus tentant qu'il y avait un précédent dans ce domaine : l'augmentation de l'excrétion urinaire de coproporphyrine et d'acide delta-aminolévulinique (MALOOF) (147), (STICH) (223).

En 1967, GOLDWATER et coll. ont étudié l'excrétion urinaire de la coproporphyrine et de l'acide delta-aminolévulinique chez 32 sujets exposés au mercure inorganique et au phényl-mercure. Voici leurs conclusions :

1) Il existe une corrélation significative entre le mercure urinaire et le taux de coproporphyrine urinaire,

2) mais la différence du taux moyen d'excrétion des coproporphyrines du groupe exposé (46 γ /litre) avec celui du groupe témoin (32 γ /litre) n'est que faiblement significative.

3) Il n'y a pas de corrélation entre le mercure urinaire, le taux d'acide delta-aminolévulinique, de même qu'il n'y a pas de différence entre les deux groupes étudiés en ce qui concerne cet acide.

D'autres constantes biologiques ont suscité l'intérêt des chercheurs :

b) ALPHA-2-GLOBULINE -

KAZANTZIS (1964) (126) avait remarqué des alpha-2-globulines augmentées dans plusieurs cas d'hydrargyrisme, mais les études de RENTOS (1968) (198) n'ont pas confirmé l'intérêt de cet examen biologique dans le diagnostic précoce de l'intoxication mercurielle chronique.

c) PHOSPHATASE ALCALINE -

KOSMIDER (1966) (132) a remarqué que l'exposition expérimentale aux vapeurs de mercure provoquait une baisse des phosphatases alcalines dans le sérum. RENTOS retrouve ce phénomène chez plusieurs sujets, mais estime que ces résultats sont insuffisants pour pouvoir imputer cette diminution à l'hydrargyrisme.

G. ACTION du MERCURE au NIVEAU CELLULAIRE -

L'intérêt que les chercheurs de différents pays portent au mercure depuis plusieurs décades a permis de préciser les diverses manifestations de l'intoxication mercurielle chronique, son évolution, les organes "cibles", puis les sites de stockage dans l'organisme, les voies d'absorption et d'élimination, le mécanisme de transport.

Ces dernières années, on mettait en évidence l'affinité du mercure pour les groupements sulfhydriles, l'importance de l' "alkylation" ou non des dérivés.

Malgré ces progrès dans la connaissance de la toxicologie du mercure, le mécanisme intime de l'action toxique est toujours inconnu. Une équipe de chercheurs belges, BUCHET, LAUWERYS et ROELS (1973) (28) entreprend actuellement des travaux sur l'action du mercure inorganique à l'échelle cellulaire. Voici le point actuel de leurs recherches.

- Résultats in-vitro -

Comme les groupements SH (pour lesquels le mercure a une grande affinité) jouent un rôle essentiel dans le maintien de l'intégrité des membranes des organelles intracellulaires, il était intéressant de soumettre ces membranes à l'action de Hg Cl2.

Ainsi, on a pu montrer que le mercure fragilise la membrane des lysosomes des reins et du foie de rat (136). Cette labilisation, mise en évidence par la sortie des enzymes contenus dans ces organelles, est AUTOCATALYTIQUE, c'est-à-dire que le mercure ne fait office que "d'amorce" induisant une destruction progressive de la membrane lysosomiale par les enzymes lysosomiaux eux-mêmes. Ce phénomène est d'ailleurs en partie freiné par le mercure qui, à une certaine concentration, inhibe l'activité des enzymes lysosomiaux.

D'autres organelles intra-cellulaires, comme les mitochondries et les peroxysomes, sont également labilisées in-vitro (ROELS 1973) (200).

- Résultats in-vivo -

Grâce à la possibilité d'examiner un groupe de travailleurs modérément exposés au mercure, LAUWERYS et BUCHET -(1973) (137) ont recherché si les altérations biologiques précédentes pouvaient être détectées chez l'homme.

L'hypothèse de départ est la suivante : si les organelles intra-cellulaires sont fragilisées in-vivo comme cela se passe in-vitro, les enzymes libérés pourront être déversés en partie dans le sang circulant où leur activité sera augmentée.

Dès lors, les éléments suivants ont été mesurés :

- Concentration sanguine, urinaire et atmosphérique du mercure
- Activité plasmatique de la bêta-galactosidase (enzyme marqueur des lysosomes)
- Activité plasmatique de la catalase (enzyme marqueur des péroxysomes)
- Activité plasmatique de la deshydrogénase lactique (enzyme marqueur du cytoplasme)
- Activité d'enzymes erythrocytaires (acétylcholinestérase, deshydratase de l'acide delta-aminolévulinique) dont la sensibilité à certains métaux lourds, en particulier le plomb, est déjà connue (BASECQZ 1971) (11), (WADA 1969) (254).

Ces examens ont été effectués chez 40 techniciens de laboratoire dont 90 % avaient moins de 40 ans, soumis depuis moins de 5 ans à une exposition mercurielle modérée : moins de 40 γ /m^3 pour 80 % d'entre eux (exposition moyenne de 28 γ/m^3). Par ailleurs, 23 sujets de contrôle, c'est-à-dire non exposés, ont subi les mêmes examens.

Voici les résultats de cette étude. Il faut noter que plusieurs examens sont exprimés par rapport à la créatinine.

EXAMEN BIOLOGIQUE	GROUPE de CONTROLE	SUJETS EXPOSES
Mercure urinaire (γ/g créatinine) .	2,3	10,7
Mercure sanguin total (γ/litre) ...	6,5	10,-
Protéinurie (mg/g créatinine)	88,2	93,2
Bêta-galactosidase-plasma (U/h/ml) ..	66,5	95,3
Catalase-plasma (U/h/ml)	3,3	5,6
Lactico-deshydrogenase-plasma (U/min/0,2 ml)	10,5	10,7
Acétylcholinesterase-plasma (millimicromole thiocholine/min/ ml plasma)	1 993 ± 150	2 306 ± 90
Acétylcholinesterase-hématies (millimicromole thiocholine/min/ ml sang)	7 090 ± 180	6 450 ± 180
Deshydratase de l'A.L.A.-hématies (U/h/0,4 ml)	67,2	87,8

(d'après BUCHET et coll.) (1973) (28)

Ainsi, chez les sujets exposés, on constate :

- une augmentation de l'activité de la bêta-galactosidase et de la catalase plasmatique

- une diminution de l'activité de l'acétylcholinesterase globulaire (corrélation faible, mais néanmoins significative)

- qu'il n'y a pas de modification de la deshydrogénase lactique (L.D.H.), ni de l'ALAdeshydratase des globules rouges, enzyme pourtant si sensible à l'action d'un autre métal lourd, le plomb.

En conclusion, cette étude démontre que certaines modifications biologiques sont déjà détectables chez des individus faiblement exposés (moins de 50 γ /m^3), sans que l'on puisse pour le moment en connaître la signification pour la santé des individus.

Au terme de cette étude de l'action du mercure sur l'organisme humain, de son mode d'excrétion et de la relation exposition/conséquences cliniques ou biologiques, peut-être est-il bon de fixer les idées en réunissant les conclusions des différents paragraphes:

Tableau récapitulatif (++ = bonne corrélation
+ = faible corrélation
0 = pas de corrélation)

RELATION	RESULTAT
Hg Urinaire/intensité de l'exposition	(++ (groupe) (+ (individu)
Hg Urinaire/durée de l'exposition ...	0
Hg Urinaire/s. cliniques	0 ou +
Hg Urinaire/protéinurie	(++ (groupe) (+ (individu)
Hg Urinaire/coproporphyrine urinaire.	+
Hg Urinaire/A.L.A. déhydratase	0
Hg Sanguin/intensité de l'exposition.	++ (groupe)
Hg Sanguin/durée de l'exposition	0
Hg Sanguin/Hg Urinaire	0 à ++ (1)
Hg Sanguin/Hg salive	++
Exposition/bêtagalactosidase	Activité augmentée
Exposition/catalase	Activité augmentée
Exposition/acétylcholinesterase	Activité diminuée
Exposition/L.D.H.	Activité inchangée
Exposition/A.L.A. déhydratase	Activité inchangée

(1) suivant le type de dérivé mercuriel.

- NOTION de NORMALITE -

En raison de la présence du mercure dans l'air que nous respirons, dans l'eau que nous buvons ou encore dans notre nourriture, il est inévitable de trouver du mercure dans le corps humain. On peut se demander alors quelle est sa concentration "normale" dans le sang, l'urine et les différents tissus de notre organisme.

Sur le plan biologique, le concept "normal" a une définition arbitraire (quant au choix d'une concentration donnée) et basée sur des études statistiques.

On peut définir le mot "normal" comme l'ETAT des CHOSES EXISTANT AVANT TOUTE INTERVENTION HUMAINE, c'est-à-dire une notion très proche du terme "naturel".

Pour le mercure, GOLDWATER (89) définit comme "normale" la concentration trouvée dans les tissus, organes, sang, urine d'une population non exposée (dans son environnement ou dans sa profession).

Par définition, ce qui n'est pas normal est "anormal", mais anormal ne signifie pas nécessairement pathologique.

- NOTION de CONCENTRATION MAXIMA ADMISSIBLE (C.M.A.) -

Ce terme est la traduction du sigle international d'origine américaine : M.A.C. (Maximum Allowable Concentration). Bien que ce terme ne soit pas français, on parle aussi de concentration maxima "permissible", le suffixe "ible" indiquant là-aussi une idée de possibilité.

Comment procèdent les organismes nationaux ou internationaux (W.H.O., F.A.O., F.D.A., symposiums, comités, ...) pour fixer des valeurs limites à ne pas dépasser ? Généralement, ces organismes s'appuient sur des résultats d'enquêtes dont l'échantillonage est suffisant. Prenons un exemple : si 95 % des sujets ne présentent pas de troubles pour une concentration "x" de substance toxique dans l'air, il suffira de fixer ensuite un facteur de sécurité pour obtenir la concentration maxima admissible, par exemple $\frac{x}{10}$, 10 étant ici le facteur de sécurité. On retrouve donc l'aspect ARBITRAIRE que nous avions mentionné à propos du concept de normalité.

- C.M.A. DANS l'INDUSTRIE -

S'il est un domaine où la prudence doit être de règle, c'est bien celui de la définition des valeurs limites de concentration d'une substance toxique manipulée par des travailleurs.

En 1962, le Comité d'hygiène industrielle américaine s'est réuni pour fixer les "Treshold Limits (T.L.)" (littéralement les "valeurs-seuil") de 256 produits chimiques (T.L. values) (139). La majorité des valeurs limites a été établie sur la base d'expérimentations animales seules ou associées à des observations chez l'homme. Outre le côté arbitraire de la définition d'une C.M.A., il vient s'y ajouter l'approximation des extrapolations de l'animal à l'homme.

Le cas du mercure est particulier en ce sens que c'est un des rares corps étudiés par ce Comité pour lequel les C.M.A. sont basées uniquement sur des études chez l'homme.

- MERCURE INORGANIQUE -

La C.M.A. ACTUELLE POUR le MERCURE INORGANIQUE EST de 0,1 mg/m^3 (basée sur une exposition de 8 heures par jour).

Cette valeur a été choisie par la conférence américaine d'hygiène industrielle de 1962, en s'appuyant sur diverses études dont celle de NEAL (171) dans l'industrie des chapeaux de feutre.

Cependant, cette norme a été contestée ; ainsi, en Russie, la C.M.A. pour le mercure inorganique est de 0,01 mg/m^3, soit 10 fois moins.

Il est peut-être intéressant de reprendre les publications de cas d'hydrargyrisme par exposition prolongée au mercure inorganique afin de juger de la valeur de la C.M.A. de 0,1 mg/m^3. Nous écartons les résultats de BIDSTRUP (1951) (19) dont la fourchette d'exposition (0,006 à 0,3 mg avec des postes exposés à 1,3 mg/m^3) est beaucoup trop large pour pouvoir interpréter ses 27 cas d'intoxication sur 161 ouvriers. Même chose pour FRIBERG (1951) (70) qui trouve 7 cas sur 91 personnes, mais avec une exposition atteignant parfois 1 mg/m^3.

Plus probantes sont les observations dont l'exposition se situe autour de la C.M.A. :

- SMITH et GOLDWATER (1948) (216) trouve 4 cas d'hydrargyrisme chez 213 ouvriers (exposition inférieure à 0,1 mg/m^3)

- SEIFFERT (1954) (208) trouve 1 cas et 8 suspiçions d'intoxication chez 120 ouvriers (exposition autour de 0,1 mg/m^3)

- KLEINFELD (1961) (130) : aucun cas retrouvé chez 15 ouvriers (0,2 mg/m^3)

Ces résultats semblent indiquer que 0,1 mg/m^3 est une norme qui n'exclue pas la possibilité de survenue d'hydrargyrisme.

Les travaux de RENTOS et SELIGMAN (1968) (198), portant sur 83 ouvriers de 17 usines ou mines d'extraction de mercure, aboutissent aux résultats suivants :

- concentration aérienne minima avec apparition de signes toxiques ..... 0,18 mg/m^3

- concentration aérienne maxima sans apparition de signes toxiques ..... 0,35 mg/m^3

- taux urinaire minima avec apparition de signes toxiques ..... 0,3 mg/m^3

Les auteurs remarquent que la concentration de 0,18 mg/m^3 ne correspond qu'à un facteur de sécurité de 2 par rapport à la C.M.A. habituellement admise.

- MERCURE ORGANIQUE -

Le mercure est le seul métal à avoir une C.M.A. pour sa forme inorganique et une autre C.M.A. pour sa forme organique. Cette distinction se justifie par la toxicité particulière de certains dérivés organiques, en particulier les alkyls-mercure.

La C.M.A. A ETE FIXEE à 0,01 mg/m^3 pour les dérivés organiques par le Comité américain d'hygiène industrielle.

Là encore, la Russie a choisi une norme plus basse : 0,005 mg/m^3, soit 2 fois moins que la norme américaine.

Le Comité international sur les C.M.A. de décembre 1968 a apporté des nuances aux normes que nous venons de voir.

Tout d'abord, il a constaté que la distinction organique-inorganique était trop rigide. En effet, plusieurs études (voir chapitre "métabolisme") ont montré que le phényl et le méthoxy-éthylmercure avaient une toxicité qui les apparentait aux dérivés inorganiques. En conséquence, le groupe a proposé la division des dérivés du mercure en 3 groupes :

- Premier groupe : sels de méthyl et éthyl-mercure

- Deuxième groupe : vapeurs de mercure

- Troisième groupe : sels de mercure inorganique, sels de phényl et méthoxyéthyl-mercure.

Tout en insistant sur l'importance de la surveillance médicale des travailleurs exposés, le Comité a adapté et nuancé les anciennes C.M.A. en fonction des 3 groupes que nous venons de voir, tout en insistant sur le fait qu'il s'agit de "guides de valeurs limites" et non de frontières nettes entre le risque et l'absence de risque d'intoxication pour les travailleurs exposés.

- C.M.A. - Comité international de 1968 -

1.- Sels de méthyl et éthyl-mercure -
C.M.A. - 100 γ /litre dans le sang pour une exposition de 0,01 mg/m^3 d'alkyl-mercure/ huit heures par jour
2.- Vapeurs de mercure -
C.M.A. - 0,05 mg/m^3
3.- Sels de mercure inorganique -
Sels de phényl et méthoxyéthyl-mercure -
C.M.A. - 0,1 mg/m^3

Remarque : on notera que le Comité de 1968 n'a pas voulu établir de norme de concentration d'alkyl-mercure dans l'air, mais a préféré fixer un taux sanguin à ne pas dépasser, pour une exposition aérienne correspondant à l'ancienne norme du mercure organique.

IV. EXPOSITION PROFESSIONNELLE

- HYDRARGYRISME -

HISTORIQUE -

L'hydrargyrisme est sans doute avec le saturnisme la plus classique et la plus anciennement connue parmi les maladies professionnelles.

PLINE (Historia Naturalis, livre 33, chap. 45) avait remarqué la toxicité des vapeurs de mercure. RHAZES et DIETERICH notaient en 850 l'apparition de troubles psychiques et sensoriels créés par le "vif-argent", l'ancien nom du mercure.

En 1519, un traitement mercuriel aurait occasionné au Chevalier Ulric de Hutten des vertiges, des tremblements, ainsi qu'un bégaiement. A la même époque, MATTIOLI signalait des troubles nerveux chez des mineurs en Italie. En 1551, BENEDICTUS VICTOR confirmait ces observations.

C'est POPE (1665) qui fit admettre la première règlementation du travail dans les mines de mercure. RAMAZZINI, à la fin du XVIIème siècle, décrit une stomatite chez des ouvriers occupés à l'étamage des miroirs. KUSSMAUL (1822-1902), un siècle plus tard, s'attaque au problème social de l'hydrargyrisme. A cette époque, la principale cause d'intoxication par le mercure est la fabrication des chapeaux de feutre et l'on peut se demander si le "mad hatter" (le chapelier fou) de "Alice au pays des Merveilles" (LEWIS CAROLL 1865), n'était pas tout simplement un cas typique d'hydrargyrisme.

A la fin du XIXème siècle, apparaissent les grandes théories pathogéniques. FERNET (1872), HALLOPEAU (1878), SCHOULL (1881), MARECHAL (1885) font leur thèse sur les troubles neurologiques de l'intoxication mercurielle chronique.

Jusqu'en 1900, le tremblement est considéré comme d'origine pithiatique (CHARCOT) ou comme une manifestation de la sinistrose (LEREBOULLET). Mais, en 1902, se basant sur la présence de mercure dans le liquide céphalo-rachidien, RAYMOND et SICARD affirment la nature organique du tremblement mercuriel (GODET) (79), (BRUNIE) (27).

ETUDE CLINIQUE -

L'intoxication professionnelle d'origine mercurielle demande souvent pour se manifester de longues années d'exposition au toxique (ROSSELIN) (201). Le début de l'affection est très souvent insidieux, d'où la nécessité d'examiner ragulièrement les travailleurs exposés.

PERIODE de DEBUT : l'ERETHISME MERCURIEL :

Les ouvriers se plaignent d'abord de céphalées, d'asthénie, de vagues douleurs abdominales, souvent épigastriques, accompagnées de nausées et de vomissements. L'hypersialorrhée est fréquente à ce stade.

Ces travailleurs deviennent peu à peu gauches, lents et oublieux ; quand ils se savent observés, ils sont incapables du moindre geste précis. Parallèlement, ils peuvent devenir irascibles ou agressifs (JENNY) (110).

TARA et coll. (1952) (231) ont décrit comme signe précoce d'hydrargyrisme une alvéolyse des maxillaires. Selon DE MARIA et BEGGI (149), l'apparition des signes précédents devraient pousser à pratiquer une radiographie des maxillaires à la recherche d'un signe objectif d'intoxication.

PERIODE d'ETAT :

Troubles digestifs :

Ils sont dominés par la STOMATITE MERCURIELLE, excellent signe, présent dans 64 % des cas selon DESOILLE (218). Elle est favorisée par une mauvaise hygiène buccale comme l'a montré NJEMIROVSKIJ (175). Son intensité est proportionnelle à l'ancienneté de l'exposition.

Cliniquement, il s'agit d'abord d'une gingivite ; les gencives sont rouges-bleuâtres, tuméfiées, douloureuses. On constate parfois un LISERE MERCURIEL au COLLET des INCISIVES SUPERIEURES, habituellement plus gris et plus étendu que le classique liséré de BURTON de l'intoxication saturnine. IEGGE a signalé que, dès ce stade, la langue pouvait prendre un aspect argenté et dentelé sur les bords, tandis que KUSSMAUL a décrit une véritable pharyngite mercurielle.

Le stade suivant est celui de la pyorrhée alvéolo-dentaire avec, éventuellement, un gonflement douloureux des parotides, une adénopathie cervicale réactionnelle. Ce tableau est devenu rare ; quant au stade ultime, la nécrose des maxillaires, il est exceptionnel.

Troubles neurologiques :

A. Le TREMBLEMENT MERCURIEL :

Nous avons vu qu'il a été décrit dès le moyen-âge. C'est le signe-clef de l'intoxication, le symptôme le plus constant. Dans la statistique de VIGLIANI (251) portant sur 78 diagnostics d'hydrargyrisme, il est présent dans 87 % des cas.

C'est un tremblement INTENTIONNEL, comparable à celui de la sclérose en plaques, apparaissant souvent à la faveur d'une émotion. La trémulation débute souvent à la face, aux commissures labiales, puis elle s'étend aux membres. La prédominance unilatérale droite est fréquente, surtout dans les formes localisées aux membres supérieurs.

Le rythme du tremblement est assez rapide et émaillé de secousses brutales apparaissant à la moindre émotion. On peut mettre en évidence ces secousses en demandant au malade de maintenir les deux index à la hauteur du visage, horizontaux, presque au contact l'un de l'autre (GREAUX) (91).

L'amplitude et l'intensité du tremblement empêchent souvent le malade d'approcher un verre de ses lèvres.

Le tremblement mercuriel est donc une véritable entité clinique caractérisée selon LEREBOULLET (139) par l'association de trois éléments essentiels :

- le syndrome cerebelleux, constant, avec parole scandée, dysmétrie, hypermétrie, adiadococinésie.

- le syndrome extrapyramidal, dans la majorité des cas : tremblement de repos, menu, régulier, de type parkinsonien ; par ailleurs, rigidité extrapyramidale et augmentation des réflexes de posture.

- les petits mouvements de la face, des lèvres en particulier, sont surtout nets lors de la mimique et de la phonation.

B. AUTRES TROUBLES NERVEUX OBJECTIFS :

- Troubles sensoriels : ils accompagnent souvent le tremblement. Il s'agit d'hyper ou hypoacousie et de troubles labyrinthiques.

- Troubles sensitifs : quelques cas d'hypoesthésie des extrêmités ont été rapportés.

C. EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Ponction lombaire : lymphocytose, traces de mercure, parfois hyperalbuminorachie, mais le liquide peut être parfaitement normal (LEREBOULLET) (139).

- Electroencéphalogramme : il est souvent normal (JENNY) (110).

- Electroencéphalographie gazeux : AIAJOUANINE, CASTAIGNE, CAMBIER et FOURNIER (5) ont mis en évidence chez un de leurs malades intoxiqués une dilatation ventriculaire diffuse.

Ainsi, le tremblement est le signe principal de l'hydrargyrisme. Nous avons vu qu'il s'agissait d'une entité clinique. Il importe cependant de ne pas le confondre avec le tremblement de la S.E.P. et de ne pas se laisser abuser par la possibilité des formes rares suivantes :

- Forme paralytique (fléchisseurs des avant-bras, parésies des extenseurs du membre supérieur)

- Forme sensitive à type de névralgie du Trijumeau.

Troubles rénaux :

Mis à part les rares cas d'intoxication aigüe par accident du travail, l'hydrargyrisme professionnel ne provoque guère de signe d'insuffisance rénale. POLLET (193), LEREBOULLET (139) et WORMS (264) n'ont jamais observé de troubles rénaux. BAADER et HOLSTEIN (100) les considèrent comme exceptionnels.

LUND et TILLBREN (144) ont signalé un cas de néphrite. FRIBERG (71) rapporte plusieurs cas de syndromes néphrotiques chez des ouvriers exposés aux vapeurs de mercure, de même que GAULTIER, FOURNIER et GERVAIS (1968) (75) deux cas dans une fabrique de thermomètres.

Troubles divers :

- lésions cutanées : des érythèmes divers ont été décrits, mais la pathogénie de ces troubles est complexe et il est vraisemblable que le mercure ne soit pas le seul responsable. PERDRIZET (1944) (186) a fait sa thèse sur le purpura mercuriel : ce type de lésion se rencontre plus volontiers dans l'intoxication mercurielle subaigüe.

- hypertension : GOBBATO (78) a décrit en 1957 plusieurs cas d'hypertension artérielle modérée d'origine purement mercurielle, en dehors de toute atteinte rénale ou vasculaire.

- le SIGNE d'ATKINSON : ce signe a été décrit en 1942 par ATKINSON et confirmé par LOCKETT (142), HUNTER (104), PERALES et AGUIRRE (185). Il s'agit de fines opacités punctiformes situées dans la partie antérieure du cristallin, présentant à la lumière diffuse, une coloration vert émeraude ; malheureusement, ce signe est inconstant et n'a pas de relation avec l'intensité ou la durée de l'exposition.

En conclusion, le diagnostic clinique est basé sur la gingivite et le tremblement.

Nous terminerons ce chapitre en présentant les symptômes de l'intoxication mercurielle chronique par pourcentage décroissant, d'après les travaux de VIGLIANI et BALDI (251) sur 78 ouvriers :

SYMPTOMES	%
Tremblement	87
Gingivite	82
Insomnie	82
Excitation psychique	78
Céphalées	69
Myalgies-Arthralgies	68
Myoclonies	59
Perte de poids	59
Anémie	47
Sialorrhée	34
Paresthésies	33
Perte de mémoire	32
Hyperreflectivité	27
Hypoesthésie	15
Hyperthyroïdisme	8
Hypertonie	10

Nous avons volontairement séparé la symptomatologie de l'intoxication d'origine professionnelle de celle d'origine écologique en raison de la prédominance inorganique dans le premier cas et organique dans le second. Mais en fait, tous les intermédiaires peuvent exister entre l'hydrargyrisme et la maladie de MINAMATA.

L'intérêt d'étudier la pathologie professionnelle à l'heure actuelle n'est plus tant de découvrir le symptôme initial (variable en l'occurence) que de connaître le seuil des taux biologiques donnant les premiers troubles pour, divisé par 10 ou par 15, en faire le taux de contamination tolérable pour l'ensemble de la population.

- EXPERIENCE du SERVICE -

Nous allons, dans un premier temps, examiner des dossiers de consultation de Médecine du travail du service du Professeur Michel GAULTIER à l'Hôpital FERNAND WIDAL à Paris.

Il s'agit de consultants venus d'eux-mêmes ou envoyés par leur médecin du travail, pour suspiçion d'hydrargyrisme. L'un d'entre eux a été hospitalisé à trois reprises dans le service.

Nous avons réuni les dossiers de 1969 à 1973. Chacun comporte une anamnèse, un examen clinique et des examens biologiques : recherche du mercure dans les urines, dans le sang, souvent un bilan général et rénal.

Les dosages de mercure les plus anciens sont effectués par le laboratoire central de la Préfecture de Police (méthode à la bêta-naphtylthiocarbazone), les plus récents sont pratiqués à l'Hôpital F. WIDAL selon la technique d'absorption atomique (Professeur BOURDON).

Les initiales suivantes indiquent l'origine du dosage :

- P.P. (Préfecture de Police),

- F.W. (FERNAND WIDAL),

- L.V. (Laboratoire en Ville).

Signalons enfin que les dosages sanguins sont pratiqués dans le plasma et dans les globules rouges.

Dans un deuxième temps, nous exposerons les résultats de dosages systématiques pratiqués dans deux Sociétés de la région parisienne :

- Société S.A.F.T.-LECLANCHE - dosages sanguins : Dr BARTHELEMY

- Société Française des Pétroles (Groupe TOTAL) - dosages urinaires
Dr LASSABLIERE

Nous tenons à remercier ces deux médecins pour la gentillesse avec laquelle ils nous ont communiqué les résultats et montré les conditions de travail du personnel exposé.

.../...

CONSULTATION des MALADIES PROFESSIONNELLES -

N°1 - Mme L. (1923). Vérificatrice de matériel de laboratoire, elle remplit des jauges avec du mercure.

- Anamnèse : insomnie, nausées, migraine depuis 2 ans, "cystite".

- Examen clinique : normal.

- Examens biologiques : mercure urinaire 95 γ /litre (P.P.), infection urinaire.

- Conclusion : pas de signe d'hydrargyrisme.

N°2 - Mr C. (1934). Chimiste au C.N.R.S. A été en contact accidentellement le mois précédent avec des vapeurs de mercure.

- Examens biologiques : mercure urinaire : inférieure à 20 γ /litre (P.P.).

- Conclusion : pas de symptôme d'intoxication. Un mois après l'exposition aux vapeurs de mercure, on décèle moins de 20 γ /litre (limite de la sensibilité du dosage à la dithizone du laboratoire de la Préfecture de Police). Ceci corrobore les résultats des dosages urinaires après exposition à des vapeurs de mercure : on ne retrouve ce métal que dans les jours suivant la contamination.

N°3 - Mr F. (1950). Souffleur de verre, exposé aux vapeurs de mercure.

- Anamnèse : crises douloureuses abdominales.

- Examen clinique : gingivite avec adénopathie sous-maxillaire pouvant être rattachée à l'hydrargyrisme.
Malheureusement, cette personne ne s'est pas présentée au rendez-vous pour les examens biologiques.

N°4 - Mr C. (1942). Employé dans une usine de colorants. Au contact du mercure et du chlore depuis 8 ans.

- Anamnèse : gastralgies.

- Examen clinique : tremblement discret.

- Examens biologiques : mercure urinaire : 150 γ/litre (P.P.).

- Conclusion : le changement de poste est conseillé avec contrôle ultérieur du mercure urinaire.

N°5 - Mr M. En contact avec le plomb et le mercure (règle des instruments de précision).

- Anamnèse : épisodes douloureux épigastriques. En arrêt de travail depuis un mois.

- Examen clinique : liseré gingival au niveau des incisives supérieures et léger tremblement intentionnel.

- Examens biologiques : mercure urinaire : moins de 20 γ/l (P.P.)
plomb urinaire : 0,2 mg (dans les 6 heures suivant le B.A.L.)

- Conclusion : là encore, on constate l'absence de mercure urinaire un mois après l'arrêt de l'exposition.

N°6 - Mme S. (1943). Décoratrice sur verre.

- Anamnèse : vient consulter d'elle-même pour asthénies, vertiges. A reçu un traitement psychotrope en ville.

- Examen clinique : normal.

- Examens biologiques : mercure urinaire : 8 γ/litre (F.W.).

- Conclusion : la concentration est de l'ordre de la population non exposée. Peut-être le traitement psychotrope est-il à l'origine des vertiges et de la fatigue ?

N°7 - Mr P. (1937). Technicien dans un laboratoire de mesure comportant des cuves de mercure. Dosage urinaire semestriel (30 à 120 γ/l. L.V.).

- Anamnèse : nausées, troubles de l'équilibre, troubles de mémoire.

- Examen clinique : terrain neurotonique et anxieux. Pas de signe d'intoxication.

- Examens biologiques : mercure urinaire : 30 γ/litre (P.P.).

- Conclusion : pas d'hydrargyrisme. Un rendez-vous est pris pour un entretien psychologique.

N°8 - Mr G. (1921). Préparateur dans un laboratoire ; exposé accidentellement à un nuage de mercure.

- Anamnèse : asthénie, subictère conjonctival.

- Examen clinique : hépatomégalie. Pas de signe toxique.

- Examens biologiques : mercure urinaire :
  - le jour de l'exposition ..... 20 γ/l (L.V.)
  - 4 jours après ..... 250 γ/l (L.V.)
  - 6 jours après ..... 60 γ/l (L.V.)
  - 15 jours après ..... 5 γ/l (F.W.)

- Conclusion : ici, on a la chance d'avoir des dosages immédiatement après l'exposition aux vapeurs de mercure. Il existe un pic d'élimination au 4ème jour.

N°9 - Mr D. (1925). En contact avec un four à mercure depuis un an (cuisson de fibres synthétiques).

- Anamnèse : douleurs thoraciques, lipothymies, crise de tétanie.

- Examen clinique : pas de signe d'intoxication.

- Examens biologiques : mercure urinaire : 16 γ /l (F.W.)
mercure sanguin Plasma 7, Globules 10 γ /l (F.W.)
magnésium : 22 mg/l. Ionogramme, urée glycémie normales.

- Conclusion : les taux de mercure correspondent à ceux de la population non exposée. Quant aux troubles décrits, ils ne cadrent pas avec l'éréthisme mercuriel.

N°10 - Mr L. (1942). En contact avec le mercure depuis 10 ans (fabrication de filaments de carbone).

- Anamnèse : cholécystectomie 2 ans auparavant, céphalées, troubles digestifs.

- Examen clinique : normal.

- Examens biologiques : mercure urinaire : 45 γ /l (F.W.)
mercure sanguin Plasma 5, Globules 30 γ /l (F.W.)

- Conclusion : les troubles ne semblent pas en rapport avec la profession, d'autant que la douleur localisée paraît être une séquelle de la cholécystectomie.

N°11 - Mr Le T. (1948). Travaille au Gaz de France. Plonge ses mains (gantées) dans le mercure ; chauffage, distillation sous vide.

- Anamnèse : découverte de taux urinaire de 259, puis 344 γ /l (L.V.) à l'occasion d'examens systématiques.

- Examen clinique : normal.

- Examens biologiques (éloigné de l'exposition depuis un mois)
  - mercure urinaire : 192 ɣ/l (F.W.)
  - mercure sanguin, Plasma 85, Globules 115 ɣ/l (F.W.)

- Conclusion : pas d'éléments en faveur de l'hydrargyrisme. Il est nécessaire de pratiquer des dosages de mercure dans l'atmosphère du poste de travail et de faire des contrôles urinaires ultérieurs. (Un mois après, résultats des dosages atmosphériques : 0,1 mg/m^3 au sol, 0,15 et 0,2 mg/m^3 aux alentours de la cuve de mercure, c'est-à-dire des valeurs égales ou supérieures aux normes actuelles).

N°12 - Mr A. (1923). Travaille au Gaz de France. Manipule du mercure depuis 4 ans. Origine nord-africaine.

- Anamnèse : consulte pour troubles subjectifs à type de céphalées, insomnies.

- Examen clinique : pas de trouble neurologique, présence d'un liseré sur les incisives supérieures, sans stomatite.

- Examens biologiques :
  - mercure urinaire : 97 ɣ /l (F.W.)
  - mercure sanguin, Plasma 23, Globules 28 ɣ /l (F.W.)
  - mercure urinaire après injection de B.A.L. : 533 (urines de 6 heures)

- Conclusion : nécessité de pratiquer des dosages dans l'atmosphère. Dans le cas présent, le B.A.L. a été efficace.

N°13 -Mr D. (1944). Chimiste. Manipule le mercure depuis 5 ans.

- Anamnèse : céphalées, douleurs thoraciques. Dosages systématiques urinaires les deux mois précédents : 60 et 38 ɣ/l (L.V.)
  Contrôle de l'atmosphère de travail : mercure inférieur à 0,05 mg/m^3.

- Examen clinique : pas de signe d'intoxication.

- Examens biologiques : mercure urinaire : 17 γ/l (F.W.)
  mercure sanguin : Plasma 120 γ/l (F.W.)

- Conclusion : la clinique est muette. Il y a discordance entre le taux plasmatique et le taux urinaire.

N°14 - Mme M. Manipule du chlorure mercurique à 0,5 ou 1 % depuis 3 ans dans une fabrique de piles.

- Anamnèse : examens systématiques :
  . mercure urinaire : 840 γ/jour (L.V.)
  . mercure sanguin : 70 et 520 γ/l (L.V.)

- Examen clinique : normal.

- Examens biologiques :
  Mercure urinaire - avant B.A.L. 1454 γ/l (F.W.)
  - après B.A.L. 1180 γ/l (F.W.)
  Mercure sanguin - plasma 144 γ/l (F.W.)
  - globules 16 γ/l (F.W.)

- Conclusion : le changement de poste de travail s'impose avec contrôle ultérieur. Comme cela arrive assez souvent, il y a une baisse paradoxale de l'élimination urinaire du mercure après l'injection de B.A.L.

N°15 - Mr B. (1906). A manipulé pendant 30 ans du mercure sans aucune précaution. Son travail consistait à purifier le métal en l'attaquant avec du bioxyde de manganèse.

Voici son histoire clinique et biologique tout au long de ses trois hospitalisations à l'Hôpital Fernand WIDAL.

Histoire de la maladie -

Il est surprenant de noter que, durant ses trente ans d' activité, cet homme n'a jamais eu aucun trouble neurologique ou digestif et, par conséquent, aucun dosage. Cependant, en l'interrogeant dans les moindres détails, il se souvenait d'un détail curieux : le fait de toucher certains métaux comme le cuivre par exemple laissait des traces blanches, surtout s'il avait les mains humides de transpiration. A n'en pas douter, il s'agit-là de la formation d'amalgame à partir du mercure contenu dans la sueur.

Donc, à ce détail près, aucun trouble permettant de suspecter un hydrargyrisme jusqu'à ce qu'il prenne sa retraite en 1970. Un an plus tard, alors qu'il n'est plus exposé au mercure, des troubles vont apparaître.

- Juin 1972 - Première hospitalisation à F. WIDAL -

- Cliniquement, il existe un tremblement intentionnel important des membres supérieurs et, depuis quelques jours, des membres inférieurs, rendant la marche impossible. Le diagnostic d'hydrargyrisme est porté en raison des antécédents professionnels et des troubles neurologiques.

- Examens biologiques : mercure urinaire : 2 400 γ/1 (P.P.) le 5 juillet
  1 300 γ/1 (P.P.) le 3 août
  800 γ/1 (P.P.) le 10 août

- E.E.G. : existence d'une souffrance cortico-souscorticale diffuse.

- Traitement : B.A.L. 4 jours (3 mg/Kg) puis D Penicillamine prescrite trois semaines (mais arrêtée en raison d'une réaction allergique) et enfin deux cures de 5 jours d'E.D.T.A.

- Evolution : le malade recommence à marcher et peut se raser lui-même. Il sort au milieu du mois d'août.

- Novembre 1972 - Deuxième hospitalisation à F. WIDAL -

Depuis un mois le tremblement des membres inférieurs est réapparu. Voici les résultats des dosages au cours des deux mois de l'hospitalisation :

- mercure urinaire - Décembre : 820 à 1 740 γ /l (F.W.)
  - Janvier : 500 à 800 γ /l (F.W.)

- mercure sanguin - Plasma : 160 à 240 γ /l (F.W.)
  - Globules : 30 à 90 γ /l (F.W.)

- E.E.G. (Dr MELLERIO) : Dysrythmie caractérisée par l'instabilité et la mauvaise organisation du rythme alpha et par des signes d'hyperexcitabilité corticale modérée diffuse.

- l'amélioration clinique se dessine à partir de la mi-décembre (influence de l'E.D.T.A. ?) et Mr B. quitte l'Hôpital le 18 janvier.

- Février 1972 - Consultation à l'Hôpital -

- mercure urinaire : 2 500 γ /l (après B.A.L. : 4 700 γ /l)

- mercure sanguin : - Plasma : 843 γ /l
  - Globules : 461 γ /l.

- Mai 1973 - Troisième hospitalisation à F. WIDAL -

Une nouvelle fois, Mr B. est hospitalisé pour aggravation des troubles neurologiques.

Voici les résultats des dosages de mercure dans le sang et les urines avec ou sans traitement chelateur.

Date	GLOBULES (γ/l)	PLASMA (γ/l)	URINE (γ/l)	CHELATEUR
22.5	86	690	3 660	
25.5	10	478	2 200	
28.5	8	350	(2 000 (110 (8h)	* EDTA 1 g (i.v)
29.5	-	-	1 160	
1.6	-	558	(1 750 (7 000 (8h)	** BAL 0,2 g(i.m)
2.6	-	426	1 660	
5.6	-	159	(1 700 (532	PENICILLAMINE
12.6	-	(320 (206 (8h)	(983 (574 (8h)	EDTA
22.6	-	140	985	
26.6	-	-	3 800	

* intra-veineux ** intra-musculaire

Parmi les traitements chélateurs entrepris, seul le B.A.L. (1er juin) a été suivi d'une augmentation de l'excrétion urinaire. La pénicillamine a été non seulement inefficace, mais a provoqué une réaction allergique avec nausées, vomissements et érythème thoraco-abdominal.

- autres examens biologiques : N.F.S. normale, électrophorèse normale
  V.S. : 14/25. Pas de protéinurie.

- Evolution : devant le peu d'amélioration des troubles neurologiques, on se tourne vers un traitement symptomatique :

  - L. DOPA
  - PRETONINE
  - LIORESAL (non commercialisé)

  et un traitement kinésithérapique.

Au total, il s'agit d'un hydrargyrisme apparu paradoxalement après cessation de l'activité professionnelle et donc de l'exposition.

Les troubles sont uniquement neurologiques ; il n'y a pas de stomatite, ni d'insuffisance rénale. Les taux d'excrétion sont très variables ; le B.A.L. a favorisé l'élimination urinaire, alors que l'EDTA et la PENICILLAMINE l'ont réduit fortement.

Au cours de la troisième hospitalisation, le rapport $\frac{\text{URINE}}{\text{PLASMA}}$ a varié de 3 à 6 et le rapport $\frac{\text{PLASMA}}{\text{GLOBULES}}$ de 8 à 47, ce qui est en accord avec les taux plasmatiques et urinaires élevés rencontrés dans les intoxications par les dérivés inorganiques du mercure.

Enfin, cette observation confirme le peu d'action des chélateurs dans l'intoxication chronique contrairement à son efficacité dans le traitement de l'intoxication aigüe.

Le tableau suivant résume les 15 dossiers que nous venons de voir. Les troubles subjectifs et objectifs sont côtés :

0 (absence)
\+ (discrets)
++ (nets)
+++ (intenses)

En regard, sur la colonne de droite, sont inscrits les résultats des dosages urinaires et sanguins (plasma et globules).

- Tableau récapitulatif des 15 dossiers -

N°	CLINIQUE		BIOLOGIE		
	Troubles SUBJECTIFS	Troubles OBJECTIFS	HgU (ɣ /1)	HgS (ɣ /1) Plasma	HgS (ɣ /1) GR
1	++	0	95	-	-
2	0	0	inférieur à 20	-	-
3	+	++	-	-	-
4	+	+	150	-	-
5	+	+	inférieur à 20	-	-
6	+	0	8	-	-
7	+	0	30	-	-
8	0	0	20-250-60-5	-	-
9	+	0	16	7	10
10	+	0	45	5	30
11	0	0	192	85	115
12	+	0	97	23	28
13	+	0	17	120	
14	0	0	1 454	144	16
15	0	+++	500 à 3 800	140 à 690	8 à 90

Il est évident que les troubles subjectifs sont beaucoup plus fréquemment retrouvés que les signes objectifs. Ceci est dû en grand partie à l'aspect vague et non spécifique des troubles du début de l'hydrargyrisme : céphalées, asthénies, douleurs abdominales vagues, nausées, etc...

- Le dossier N°15, bien que cohérent en ce qui concerne la relation clinique/biologie, est le seul à présenter des troubles objectifs sans troubles subjectifs.

- 4 dossiers (2-8-11-14) ne présentent ni troubles subjectifs, ni troubles objectifs. Les deux premiers ont consulté à la suite d'une contamination accidentelle ; il n'est donc pas étonnant de ne pas retrouver d'élimination urinaire à distance (dans le cas n° 8, les dosages ont été pratiqués immédiatement après la contamination, d'où le "pic" d'excrétion).

  Les deux derniers (11-14) sont le résultat d'examens systématiques : les teneurs urinaires et sanguines sont particulièrement élevées dans le cas du n° 14.

- 7 dossiers (1-6-7-9-10-12-13) ont des troubles objectifs sans troubles objectifs avec une élimination urinaire allant de 8 à 97 γ/l. A noter une discordance dans le cas n° 8 : 17 γ /l dans l'urine et 120 γ /l dans le plasma.

- 3 dossiers (3-4-5) présentent à la fois des troubles subjectifs et objectifs ; le mercure urinaire retrouvé est de 150 γ/l (n° 4) et inférieur à 20 γ/l. dans le cas n° 5, mais il s'agissait d'un ouvrier en arrêt de travail depuis un mois.

Une fois encore, il faut souligner le peu de parallélisme existant entre le mercure sanguin ou urinaire et les signes cliniques, qu'ils soient subjectifs ou objectifs.

EXAMENS SYSTEMATIQUES : RESULTATS de deux ENQUETES -

Notre étude porte sur près de 400 dosages réalisés dans deux Sociétés de la banlieue parisienne.

La première enquête porte sur le personnel exposé aux sels inorganiques de mercure, manipulés au cours de la fabrication de batteries sèches (Société S.A.F.T.-LECLANCHE). Le dosage, UNIQUEMENT SANGUIN, a été pratiqué sur tout le personnel exposé de cette Société à la suite des taux élevés décelés chez une employée (observation n° 14 de la consultation de maladies professionnelles de l'Hôpital FERNAND WIDAL, service du Pr Michel GAULTIER).

La deuxième enquête réunit les résultats des DOSAGES URINAIRES de mercure du laboratoire de recherche de la Société Française des Pétroles (Groupe TOTAL). Ces dosages sont semestriels et les résultats couvrent une période de 11 ans. L'exposition est ici constituée uniquement par du mercure métal. L'intérêt essentiel de cette enquête réside dans la durée de la surveillance médicale et biologique.

- SOCIETE S.A.F.T. - LECLANCHE -

L'étude porte sur 23 personnes réparties en 4 groupes :

- Groupe 1 : 3 sujets témoins, en l'occurrence le directeur, le médecin et l'infirmière de la Société.

- Groupe 2 : les deux chefs d'ateliers ; bien que travaillant en atmosphère exposée, ils ne manipulent pas les sels de mercure.

- Groupe 3 : atelier d'amalgamation.

- Groupe 4 : atelier d'assemblage des pièces constituant les accumulateurs Le travail est identique pour tout le personnel.

Dosage sanguin :

Il a été réalisé par le C.E.R.B.A. (Centre d'Etudes et de Recherches de Biologie Appliquée) selon la méthode d'absorption atomique.

Dosages du mercure dans l'atmosphère : effectué par le laboratoire du Pr BOUDENE (Faculté de pharmacie de Paris)

- N° 1 - Au cours d'une opération de dissolution (sous hotte) ..... 0,025 mg/m^3

- N° 2 - Aux abords de la porte de l'étuve (5 minutes après l'ouverture et durant 10 minutes) ..... 0,04 mg/m^3

- N° 3 - Durant l'amalgamation par trempage .... 0,01 mg/m^3

Ces trois valeurs sont donc largement en dessous de la C.M.A. (Concentration Maximale Admissible) habituelle de 0,1 mg/m^3.

Nous avons réuni les résultats en un tableau regroupant le mercure sanguin en fonction de la durée de l'exposition et du type de travail.

- Dosage du mercure sanguin 9.3.73 et 4.5.73 (S.A.F.T.-LECLANCHE) -

GROUPE	N°	EXPOSITION (années)	FONCTIONS	MERCURE SANGUIN γ/l	MOYENNE EXP. (années)	MOYENNE DOSAGE
1	1	-	Infirmière	15	-	21,5
	2	-	Médecin	15		
	3	-	Directeur	35		
2	4	18	Chef d'atelier (groupe 3)	35	18	40,-
	5	18	Chef d'atelier (groupe 4)	45		
3	6	4		50	3,5	76,6
	7	3		70		
	8	2	Amalgamation	70		
	9	4	Amalgamation	80		
	10	4	Amalgamation	90		
	11	4	Bobinage	100		
4	12	4	Assemblage des	37	3,25	82,6
	13	1	pièces constituant	45		
	14	4	les accumulateurs	55		
	15	5		55		
	16	3,5		60		
	17	2		75		
	18	4		75		
	19	2		85		
	20	0,5		90		
	21	4		100		
	22	5		105		
	23	4		110		

Interprétation des résultats -

Un fait remarquable et particulièrement évident apparaît à la lecture de ce tableau ; c'est le PARALLELISME TAUX SANGUIN/EXPOSITION. Ce résultat est en accord avec les études de TURRIAN (246) et BEANI (13) considérées dans le troisième chapitre.

De même la lecture de ce tableau montre l'ABSENCE de RELATION TAUX SANGUIN/NOMBRE d'ANNEES d'EXPOSITION, ce qui correspond aux résultats de JACOBS (1963) (107) mentionnés plus haut. Ainsi, les deux chefs d'atelier ont un taux à peine supérieur à la normale d'une population non exposée.

Groupe 1 - Taux correspondant à une population non exposée. Rappelons que, selon GOLDWATER (89), le taux sanguin de 95 % d'une population non exposée est inférieur à 30 γ /l.

Groupe 2 - Moyenne de 40 γ /l avec 18 années d'exposition.

Groupe 3 - Le taux sanguin est fonction du type de travail. Ainsi, au bobinage, qui est le poste le plus exposé, correspond le taux le plus élevé dans ce Groupe.

Groupe 4 - Les taux varient de 37 à 110 γ /l, c'est-à-dire du simple au triple, bien que le travail soit identique pour tout le monde. Peut-être existe-t-il des susceptibilités individuelles ou des facteurs extérieurs inconnus. A ce sujet, nous avons remarqué au cours de la visite de cet atelier qu'une des employées, tout en manipulant des pièces récemment sorties du bain d'amalgamation, mangeait du chocolat ! Il est évident qu'une contamination digestive surajoutée peut retentir sur les résultats.

Ainsi, dans un Groupe exposé au mercure inorganique et ne présentant pas de signe d'intoxication, le taux sanguin de mercure le plus élevé a été de 110 γ /l.

Les taux rencontrés sont remarquablement parallèles à l'intensité de l'exposition et indépendants de sa durée. Il semble bien que le mercure sanguin soit un BON INDICE du DEGRE d'EXPOSITION et non du degré d'intoxication.

- SOCIETE FRANCAISE des PETROLES (Groupe TOTAL) -

L'étude porte sur 461 dosages urinaires de mercure s'étalant sur la période juin 1961 à mars 1973, soit 12 années durant lesquelles le personnel du laboratoire P.V.T. (Pression - Volume - Température) a été soumis à une surveillance biologique semestrielle.

En 1961, les dosages concernaient 7 personnes puis, au fil des années, 10, 15 et actuellement une vingtaine de techniciens et ingénieurs, dont environ la moitié appartenait déjà à la Société il y a 10 ans.

Conditions de travail : les techniciens sont exposés aux vapeurs de mercure qui s'échappent des cuves. Il est important de noter que les locaux ont été transformés en juin 1971 ; nous verrons la répercussion de l'amélioration des conditions de travail sur les résultats des dosages.

Dosages : les échantillons sont envoyés dans des flacons numérotés, anonymes, dans le laboratoire du Pr BOUDENE à la faculté de pharmacie de Paris. L'analyse est faite selon la méthode à la bêta-naphtylthio-carbazone.

Mesures préventives : l'ingénieur qui dirige le laboratoire pratique tous les mois un dosage du mercure atmosphérique avec l'appareil de DRAGER (décrit au chapitre 3).

Le sol est légèrement en pente vers une rigole. Il est recouvert d'une peinture lisse favorisant l'écoulement du mercure.

Plusieurs bouches d'aération et d'aspiration ont été installées. Signalons enfin une ingénieuse petite pompe à mercure, actionnée par un moteur électrique, confectionnée dans le laboratoire, qui permet de récupérer les gouttelettes de mercure dans les endroits difficilement accessibles.

Résultats : sur le tableau, nous avons reproduit les résultats à l'état brut, par "tranches" de concentrations, exprimés en pourcentage brut et cumulatif.

- Résultats de 361 dosages urinaires de mercure (γ /l) en % brut et cumulatif (1961-1973, S.F.P. : Groupe TOTAL) -

MERCURE URINAIRE (γ /l)	NOMBRE de DOSAGES	% BRUT
Egal ou inférieur à 5	143	39,8
10 à 20	86	23,8
25 à 40	49	13,5
45 à 60	32	8,8
65 à 80	14	3,8
85 à 100	10	2,7
100 à 200	21	5,8
200 à 270	6	1,6
		% CUMULATIF
Egal ou inférieur à 5	143	39,8
Egal ou inférieur à 20	229	63,6
Egal ou inférieur à 40	278	77,1
Egal ou inférieur à 60	310	85,9
Egal ou inférieur à 80	324	89,7
Egal ou inférieur à 100 ...	334	92,4
Egal ou inférieur à 200 ...	355	98,2
Egal ou inférieur à 250 ...	360	99,8
Egal ou inférieur à 275 ...	361	100,-

Interprétation des résultats :

- 63,6 % des résultats sont égaux ou inférieurs à 20 γ /1 (contre 95 % dans une population non exposée selon GOLDWATER).
- 92,4 % des dosages sont inférieurs à 100 γ /1. La valeur la plus élevée a été de 270 γ /1.
- Si l'on étudie chaque cas séparément deux éléments se dégagent :
  1) la variabilité des résultats d'un examen à l'autre
  2) l'absence de relation entre le taux urinaire et la durée de l'exposition.
- Si l'on établit la moyenne des dosages pour chaque date de prélèvement, on voit se dessiner trois facteurs influant sur les résultats :

1. Les dosages étant semestriels, l'un est pratiqué l'hiver et l'autre l'été. Dans l'ensemble, la moyenne des résultats estivaux est inférieure à celle des résultats hivernaux, comme le montre le tableau suivant :

DATE	MOYENNE des DOSAGES (γ /1)
Décembre 1961	49
Juillet 1962	16
Juin 1964	16
Décembre 1964	36
Novembre 1966	11
Juin 1967	9
Juin 1969	8
Novembre 1969	37
Mai 1970	17
Novembre 1970	38

Ceci est probablement dû à une meilleure ventilation l'été. En effet, les résultats ci-dessus sont antérieurs à l'amélioration des conditions de travail dans les locaux.

Or, considérons la moyenne des dosages hivernaux suivant ces transformations :

- Mai 1971 ..... moyenne : 57 γ /l.
- Juin 1971 ..... transformation des locaux
- Novembre 1971 ..... moyenne : 30 γ /l.

Il n'existe donc plus de "pics hivernaux" d'élimination depuis les améliorations des locaux.

2. Comparaison de la moyenne des dosages avant et après les transformations :

- moyenne des résultats de Juin 1961 à Juin 1971 ..... 29 γ /l.

- moyenne des résultats de Juin 1971 à Mars 1973 ..... 20 γ /l.

Ainsi, uniquement au moyen de mesures prophylactiques, la concentration en mercure des sujets exposés a baissé d'un tiers.

3. En avril 1972, au moment du prélèvement semestriel, une erreur de manipulation a fait refluer des vapeurs de mercure dans l'atmosphère du laboratoire. Ceci a fait remonter discrètement la moyenne des dosages urinaires. Ceci est d'autant plus apparent que la moyenne des dosages diminue nettement depuis les transformations de Juin 1971.

Dates	Moyennes (γ /l)
Mai 1971	57
Novembre 1971.	30
Avril 1972 ...	34
Novembre 1972.	19
Mars 1973	12

En conclusion, la notion qui se dégage de cette enquête est la RELATION ETROITE MERCURE URINAIRE/EXPOSITION et l'absence de relation mercure urinaire/durée d'exposition. Ainsi, la surveillance régulière du taux de mercure urinaire (comme du taux sanguin, nous l'avons vu) est un BON INDICE du degré d'exposition.

- PROPHYLAXIE -

L'enquête sur le personnel de la S.F.P. (Groupe TOTAL) a montré l'incidence des mesures prophylactiques sur les dosages urinaires du mercure. Nous allons passer en revue les différentes mesures préventives à prendre sur le plan collectif et individuel.

A. MESURES d'HYGIENE COLLECTIVE -

Les ATELIERS de TRAVAIL doivent être vastes, clairs, aérés et propres :

- murs et plafond doivent être étanches, lisses, peints à l'huile.

- le sol doit être sans fissure, lisse et légèrement incliné vers une rigole où la moindre gouttelette de mercure sera recueillie sous l'eau évitant ainsi toute émission de vapeurs. Les revêtements de bois ou en ciment rugueux sont donc à proscrire. Il est préférable d'utiliser par exemple du linoleum épais avec des joints scellés au ciment ou un revêtement plastifié.

- les coins et la jonction mur-sol devront être arrondis.

- le mobilier doit également être lisse. L'idéal serait que les tables soient accrochées aux murs, ce qui permettrait un nettoyage plus facile.

- Le point capital réside dans une VENTILATION CORRECTE au moyen de hottes aspirantes placées au-dessus des cuves, ainsi que des bouches d'aération ou d'aspiration au niveau du sol puisque les vapeurs de mercure sont plus lourdes que l'air.

Détection des vapeurs de mercure : l'appareil DRAGER constitue un moyen simple et efficace de surveillance, mais l'idéal en ce domaine est constitué par un appareil à DETECTION CONTINUE dont nous avons appris l'existence en visitant le laboratoire du Groupe TOTAL à Nanterre ; un exemplaire est actuellement en fonction à Toulon à la Marine Nationale. Il s'agit de l'UVELUX (249) dont voici le principe : mesures différentielles de l'atténuation d'un faisceau ultra-violet, émis par une lampe à vapeur de mercure et capté par des cellules photoélectriques. Un des faisceaux émis par la lampe traverse la cuve de mesure à l'intérieur de laquelle le gaz à détecter provoque, proportionnellement à sa concentration, l'atténuation du faisceau émis ; un deuxième faisceau, dit de référence, est isolé du gaz à détecter. Le DESEQUILIBRE OPTIQUE obtenu par une certaine concentration de vapeurs de mercure dans la cuve de mesure est transformé en un signal électrique (alarme) par des cellules photoélectriques.

Le temps de latence est de 3 secondes. Il existe deux échelles de sensibilité : 0 à 100 γ/m^3 et 10 à 1 000 γ/m^3. Enfin, les dimensions de l'appareil sont restreintes : 49 x 22 x 22 cm.

Bien qu'il n'existe actuellement qu'un exemplaire en France, il est certain que beaucoup d'entreprises manipulant le mercure devraient bénéficier de cette sécurité supplémentaire, modérément coûteuse en comparaison du prix des instruments de laboratoire (13 000 F).

Neutralisation du mercure : on a proposé de pulvériser le soir, dans les ateliers, l'hypochlorite de chaux (MERGET), ou bien de répandre sur le sol du soufre ou de l'étain (LAYET). WEIDNER (259) conseille de saupoudrer le sol et les tables de travail avec du charbon activé imprégné d'iode à 5 %, ce produit devant absorber les vapeurs de mercure. YAVOROVSKAYA (265), de son côté, utilise le perchlorure de fer dont l'action serait due à l'abaissement de la pression de vapeur du mercure dans l'air environnant. Il va sans dire que ces méthodes chimiques sont peu maniables et difficilement imposables.

B. MESURES d'HYGIENE INDIVIDUELLES -

L'hygiène individuelle a une importance capitale dans la prévention de l'hydrargyrisme. L'éducation des nouveaux embauchés et des jeunes travailleurs est une prérogative qui incombe autant au chef d'entreprise ou au contremaître qu'au médecin du travail.

Mais l'hygiène individuelle a ses exigences. Des lavabos, des douches, des W.C., des vestiaires, des vêtements de travail doivent être mis à la disposition des travailleurs par l'entreprise. Il sera alors plus facile d'exiger les mesures suivantes (JENNY) (110) :

- interdiction de manger, de boire, de fumer dans l'atelier.

- savonnage et brossage des mains avant les repas.

- douche et changements de vêtements après le travail.

Enfin, pour certains travaux particulièrement nocifs, il est conseillé de porter un masque anti-gaz contenant dans sa cartouche soit du charbon activé imprégné d'iode, soit du bioxyde de manganèse active (durée d'action des cartouches : 250 heures) (VOUK et coll.) (253).

C. PREVENTION MEDICALE -

Déjà prévue en 1913, mais organisée réellement par la loi du 11 octobre 1946, la prévention médicale est un temps essentiel dans la prophylaxie de l'hydrargyrisme. Selon l'arrêté du 10 avril 1947, le médecin doit disposer d'une heure par mois par dix ouvriers salariés exposés.

Comme le fait remarquer SIMONIN (213) dans son précis de médecine du travail, toute prévention médicale devra répondre aux trois exigences suivantes :

1) Sélection à l'embauche : en écartant les sujets de moins de 18 ans, les porteurs d'une affection nerveuse, rénale ou hépatique et, bien entendu, tous ceux qui manifesteraient déjà des signes d'hydrargyrisme.
2) Examens périodiques systématiques : cliniques et biologiques trimestriels.
3) Surveillance des mesures d'hygiène.

- LEGISLATION -

La loi française prévoit les mesures de prophylaxie ainsi que la réparation des troubles de l'intoxication mercurielle professionnelle.

Les premières mesures préventives datent du décret du 1er octobre 1913 et n'intéressent que l'industrie de la couperie de poils. Depuis, les décrets se sont multipliés jusqu'au décret du 13 septembre 1955 (modifié par le décret du 1er octobre 1960) reproduit page suivante.

Dans le cas des organo-mercuriels à action fongicide utilisés en agriculture, la législation, qui les a inscrits au tableau A, prescrit qu'ils ne doivent pas contenir de mercure sous forme ionisée ou libre et ne pas être sublimables. Elle oblige les fabricants à les dénaturer et limite leur emploi à la désinfection des semences, l'interdisant formellement pour la désinfection des graines ou produits destinés à l'alimentation de l'homme ou des animaux (FABRE et TRUHAUT) (60).

2° Hydrargyrisme professionnel (REGIME GENERAL)

MALADIES CAUSÉES PAR LE MERCURE ET SES COMPOSÉS

MALADIES engendrées par l'intoxication hydrargyrique	DÉLAI de prise en charge	LISTE INDICATIVE des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Encéphalopathie aiguë	10 jours	Extraction, traitement, préparation, emploi, manipulation du mercure, de ses amalgames, de ses combinaisons et de tout produit en renfermant, notamment :
Tremblement intentionnel	1 an	
Ataxie cérébelleuse	1 an	Distillation du mercure et récupération du mercure par distillation de résidus industriels.
Stomatite	30 jours	Fabrication et réparation de thermomètres, baromètres, manomètres, pompes ou trompes à mercure.
Coliques et diarrhées	15 jours	Emploi du mercure ou de ses composés dans la construction électrique, notamment : emploi des pompes ou trompes à mercure dans la fabrication des lampes à incandescence, lampes radiophoniques, ampoules radiographiques, etc. ; fabrication et réparation de redresseurs de courant ou de lampes à vapeurs de mercure.
Néphrite azotémique	1 an	Emploi du mercure comme conducteur dans l'appareillage électrique.
		Préparation du zinc amalgamé pour les piles électriques.
		Fabrication et réparation d'accumulateurs électriques au mercure.
		Emploi du mercure et de ses composés dans l'industrie chimique, notamment : emploi du mercure ou de ses composes comme agents catalytiques ; électrolyse avec cathode de mercure au chlorure de sodium ou autres sels ; fabrication des composés du mercure ; préparation et conditionnement de spécialités pharmaceutiques ou phytopharmaceutiques à base de mercure ou de composés du mercure.
		Travail des peaux au moyen de sels de mercure, notamment : sécrétage des peaux par le nitrate acide de mercure ; feutrage des poils sécrétés ; naturalisation d'animaux au moyen de sels de mercure.
		Dorure, argenture, étamage, bronzage, damasquinage à l'aide de mercure ou de sels de mercure.
		Fabrication et emploi d'amorces au fulminate de mercure

(Modifié par le *décret du 1er octobre 1960.*)

12° Hydrargyrisme professionnel (REGIME AGRICOLE)

MALADIES CAUSÉES PAR LE MERCURE ET SES COMPOSÉS ORGANIQUES

CARACTÉRISATION de la maladie	DÉLAI de responsabilité	TRAVAUX susceptibles de provoquer l'intoxication d'hydrargyrisme
Stomatite s'accompagnant ou non de troubles digestifs	1 an	Traitement et conservation des graisses de semence ; traitement des sols.
Encéphalopathie	1 an	
Tremblements	1 an	
Néphrite aiguë	7 jours	

(*Décret du 17 juin 1955.*)

CONCLUSION GENERALE

Après avoir rappelé les propriétés physico-chimiques et les différentes utilisations du mercure, nous nous sommes attachés à diviser notre étude en 3 parties :

1. - le comportement de ce métal dans l'organisme, ses taux d'élimination dans les différents produits biologiques, avec comme corollaire l'étude des normes de concentrations maxima admissibles (C.M.A.) dans l'alimentation et l'industrie.

2. - l'exposition écologique à travers l'étude de la contamination du monde marin, des aliments et donc de l'homme (maladie de MINAMATA).

3. - l'exposition professionnelle, en reprenant la description clinique de l'hydrargyrisme, en insistant sur la prévention de cette maladie par la surveillance clinique et biologique, à la lumière de deux enquêtes réalisées dans la Société S.A.F.T.-Leclanché et le Groupe Total.

Exposition écologique -

JERNELOW (113) et les chercheurs suédois ont mis en évidence un fait essentiel : la méthylation naturelle du mercure inorganique (rejeté par les usines dans les rivières) à l'intérieur des sédiments marins. Cette réaction chimique, favorisée par l'absence de courants dans certaines baies, est à la base de la maladie de MINAMATA.

Très récemment, AUBERT (1973) (7) a été plus avant dans l'étude du mécanisme intime de cette méthylation.

La présence de mercure dans les aliments d'origine marine a conduit les organismes internationaux de la Santé à fixer des concentrations maxima à ne pas dépasser. En France, comme aux Etats-Unis,

la C.M.A. est de 0,5 ppm (avec une tolérance à 0,7 ppm pour les thonidés). Les résultats des dosages effectués dans notre pays, tant sur les poissons d'eau de mer que d'eau douce, sont généralement en-dessous des normes admissibles actuelles.

Au terme de l'étude de la teneur en mercure dans les populations non exposées, nous retiendrons que chez 95 % des sujets :

- le mercure urinaire est inférieur à 20 γ /l.

- le mercure sanguin est inférieur à 30 γ /l.

Exposition professionnelle -

- mercure urinaire : s'il existe une relation entre le mercure urinaire et l'intensité de l'exposition, la durée de l'exposition, par contre, ne semble pas avoir une influence significative sur l'excrétion urinaire de ce métal.

  Par ailleurs, il n'y a que peu ou pas de corrélation entre le mercure urinaire et la clinique. En d'autres termes, il n'existe pas de concentration au-dessus de laquelle on peut s'attendre à la survenue de troubles et en-dessous de laquelle ces mêmes troubles ne peuvent apparaître.

- mercure sanguin : là encore, il existe une corrélation entre le mercure sanguin et l'intensité de l'exposition, mais non avec la durée de cette exposition.

- C.M.A. dans l'industrie : le Comité International de 1968 a constaté que l'ancienne distinction organique-inorganique était trop rigide. En effet, plusieurs études (voir chapitre "métabolisme") ont montré que le phényl et le méthoxyéthyl-mercure avaient une toxicité qui les apparentait aux dérivés inorganiques.

  Les C.M.A. sont désormais classées en trois groupes :

- sels de méthyl et éthyl-mercure : 100 γ/l de sang (exposition 8 H/j à 0,01 mg/m^3)

- vapeurs de mercure : 0,05 mg/m^3

- sels de mercure inorganique, phényl et méthoxyéthyl-mercure : 0,1 mg/m^3.

L'étude de 15 dossiers du service du Pr. GAULTIER confirme le peu de parallélisme existant entre le mercure sanguin ou urinaire et les signes cliniques, qu'ils soient subjectifs ou objectifs.

Enfin, l'enquête réalisée dans deux Sociétés de la région parisienne met en évidence une relation étroite entre l'exposition et le mercure sanguin (Société S.A.F.T.-Leclanché) ou urinaire (Groupe Total). Les résultats obtenus, en tant qu'indices du degré d'exposition, justifient la surveillance biologique régulière du personnel, mais ils ne sauraient se substituer à l'examen clinique périodique qui demeure le meilleur moyen de dépistage de l'intoxication.

H. Gaultier

1 - ABERG B. et coll.
Arch. Environ Health 19 : 1969, 478-84

2 - ACKEFORS H.
Mercury pollution in Sweden with special reference to conditions in the water habitat.
Proc. Rev. soc. Lond. 177 : 1971, 365-87

3 - AFONSO J.F. ALVAREZ R.R.
Effects of mercury on human gestation
Amer. J. obstet. and gyn. 80 : 1960, 145-54

4 - AHLMARK A.
Poisoning by methyl mercury compounds
Brit. J. Industr. Med. 5 : 1968, 117-9

5 - ALAJOUANINE T. CASTAIGNE P. CAMBIER J. FOURNIER E.
A propos du tremblement mercuriel
Arch. mal. Prof. 18 : 1957, 557-61

6 - ASHE W.F. and all.
Behevior of mercury in the animal organism following inhalation.
Arch. Industr. Hyg. 7 : 1953, 19

7 - AUBERT M. DONNIER B.
Pollution du milieu marin par le mercure et le cadmium en Méditerranée.
Commission des Communautés Européennes Juillet 1973

8 - AXELSSON B. FRIEDBERG L.
Limites tolérables du mercure dans l'atmosphère et les milieux biologiques.
Rev. Hyg. Prof. 15, 2 : 1963, 18

9 - BACKSTROM J.
Scandinavian Symposium on mercury
Nord. Hyg. T. 50 : 1969, 130-4

10 - BARBER R.T. and all.
Mercury concentrations in recent and Ninety year old benthopelagic Fish.
Science 178, 4061 : 1972, 636-9

11 - BASECQZ J.M. et coll.
Etude comparative de divers tests biologiques d'exposition au plomb.
Arch. mal. Prof. 32 : 1971, 453

12 - BATTIGELLI M.C.
Mercury toxicity from industrial exposure
J. occup. med. 2 : 1960, 337-394

13 - BEANI L.
Contribution to study of chronic mercurialism
Med. Lavoro 46 : 1955, 633

14 - BENNING
Outbreak of mercury poisoning in Ohio
Ind. Med. Surg. 27 : 1958, 354-63

15 - BECK
L'estimation biologique de l'exposition en toxicologie professionnelle.
Bull med. lég. et tox. med. 11 n° 3 : 1968, 183-4

16 - BERG and all
Oikos 17 : 1966, 71

17 - BERLIN M.
Study in the rabbit during infusion of methyl and phenyl-mercuric compounds
Arch. Environ Health 6 : 1963, 626-33

18 - BERLIN M. and all.
On the site and mechanism of mercury vapor resorption in the lung.
Arch. Environ Health 18 : 1969, 42-50

19 - BIDSTRUP P.L. and all.
Chronic mercury poisoning in Men repairing Direct-current meters.
Rhe Lancet 2 : 1951, 856

20 - BIDSTRUP P.L.
Toxicity of mercury and its components
Elsevier Monograph. 112 p. 1964 Amsterdam-London-New-York

21 - BIDSTRUP P.L.
Clinical symptoms of mercury poisoning in Man.
Bioch. J. proceeding of the Bioch. soc. 130 : 1970, 59

22 - BODNAR (SZEP)
Ultramikromethode zur Bestimmung des quecksilbers
Biochem. 2 205 : 1929, 219-29

23 - BOROKHOV A.I. GURICHEV V. (en russe)
Fonctionnement cortico-surrénal en cas d'intoxication mercurielle chronique.
Gig. Truda prof. Zabolev SSSR 14 : 1970, 22-5

24 - BOUDENE C.
Plomb, mercure, arsenic : concentrations normales
Arch. mal. Prof. 29 : 1968, 153-4

25 - BRAIN
Distribution and concentration of mercury in autopsy specimens of human.
Nature 232 : 1971, 200-201

26 - BROWN I.A.
L'hydrargyrisme
Arch. Neurol. psychiatric 72 : 1954, 674-81

27 - BRUNIE A.
Le tremblement mercuriel et sa pathogénie.
Thèse médecine Paris 1909 n° 43

28 - BUCHET J.P. LAUWERYS R. ROELS H.
Exposition modérée aux vapeurs de mercure et effets biologiques chez l'homme.
Commission des Communautés Européennes Luxembourg Juillet 1973

29 - BRUANT C. et coll.
Détermination du mercure et du cadmium dans les aliments du bétail, le lait et les produits laitiers.
Commission des Communautés Européennes Luxembourg Juillet 1973

30 - BURGENER P.
Erfahrungen ûberchronische quecksilber Vergiftungen
Schweig Med. Wschr 82 : 1952, 204

31 - BURTON J.D. LEATHERLAND T.M.
Mercury in a Coastal marine environment
Nature 231, 5303 ; 1971, 440-2

32 - CARLIN C.E. et coll.
Riesges ocupationales en una planta de mercurio
Bol. salud. occup. 5 : 1960, 3

33 - CASANOVA M.
Toxicologie biologique et analytique des dérivés organiques du mercure utilisés comme fongicides en agriculture.
Thèse Pharmacie Paris n° 493 : 1971

34 - CASTAGNOU R.
Traité de biologie appliquée : 1969, p 41-6

35 - CEMBER H. and all.
Distribution of mercury among blood fractions and serum proteins
Amer. Industr. Hyg. Ass. 5 29 : 1968, 233-7

36 - CERKEZ
The evaluation of mercury exposure in human environment with emplasis on its content in food.
(1964) unpubished cited in GOLDWATER L.J.
History of quick silver : 1972, 19

37 - CHAO T.C. YAP T.Y.
Un cas d'intoxication mortelle par le mercure métallique
Bull. médi. lég. et de tox. méd. 10 : 1967, 186-7

38 - CHOLET J.P.
Les intoxications mercurielles chroniques d'origine professionnelle, essai de traitement par les chélateurs.
Thèse méd. Clermont-Ferrand 1961 n° 53

39 - CLARKSON T.W.
Epidemiological and experimental aspects of lead and mercury contamination of food.
Fodd Cosmet. Toxical 9 : 1971, 229-43

39bis CLARKSON T.W. SHAPIRO R.E.
The absorption of mercury from food
Special symposium on mercury in man's environment
Ottawa Feb. 1971

40 - COPPLESTONE V.F. MAC ARTHUR D.A.
Inorganic mercury hazard in the manufacture of artificial jewellry
Brit. J. industr. méd. 24 : 1967, 77-80

41 - CUMONT G. DAGORN M.B. LELIEVRE H.
Dosage du mercure dans les produits biologiques par spectrophotométrie d'absorption atomique sans flamme.
Commission des Communautés Européennes Luxembourg
Juillet 1973

42 - CUMONT G. GILLES G. et coll.
Etat de la contamination par le mercure des poissons de mer et d'eau douce.
Commission des Communautés Européennes Luxembourg
Juillet 1973

43 - CUMONT G. VIALLEX G. et coll.
Contamination des poissons de mer par le mercure.
Rev. Intern. Océanogr. Méd. 28 : 1972, 95-127

44 - DAHAN S.S. ORFALY H.
Troubles de l'E.C.G. dans l'intoxication mercurielle.
Am. J. Card. 14, 2 : 1964, 178-83

45 - DALL'AGLIO M. (1968)
"Origin and distribution of the elements"
Ed. Pergamon Press p. 1065-81

46 - DANIEL J.W. and all.
The metabolisms of methoxyethyl-mercury salts.
Biochem. J. 121 : 1971, 411-15

47 - DEROBERT L.
Intoxications et maladies professionnelles.
Ed. médicales Flammarion : 1954, 565-9

48 - DEROBERT L. MARCUS O.
Intoxication professionnelle par inhalation de composé organique mercuriel anti-parasitaire
Ann. méd. lég. 36 : 1956, 294-6

49 - DEROT M. SIZONENKO P. TRON P.
Les intoxications mercurielles.
Gaz. méd. de France 71 : 1964, 2841

50 - DESBAUMES P. DISS J.P.
Dosage urinaire du mercure et de l'acide trichloro-acétique. Leur utilité dans la prévention des maladies professionnelles.
Arch. mal. prof. 31 : 1970, 591-5

51 - DESOILLE H.
Traité de médecine du travail.
Tommes 2 et 3 - Paris, le François, 1957, 9

52 - DESOILLE H. PHILBERT M.
Intoxication professionnelle par les métaux lourds.
Revue du Praticien 17 : 1967, 2001-22

52bis DINMAN B.D. and all.
Organic mercury : environmental exposure. Excretion and prevention of intoxication in its manufacture.
Arch. Industr. Health 18 : 1958, 248

53 - DURUM W.H. HEM J.D.
Annals of the New-York Academy of Sciences
199 : 1972, 26-36

54 - DUVAL C.
Le mercure, collection 'Que sais-je" n° 1317 1968-PVF

55 - EIKINS H.B.
Chemistry of industrial toxicology, ed. 2
John Wiley and sons, Inc, 1959. New-York

56 - ERWALL L.G.
Determination of mercury by means of neutron analysis activation.
Oikos suppl. 9 : 1967, 11

57 - EVANS D.M.
Medical memoranda : mercury.
British med. J. 1962 : 1458,9

58 - EYL T.B.
Methyl-mercury poisoning in fish and human being.
Mod. Med. 38, 23 : 1970, 135-41

59 - EYL T.B.
Poisson au mercure.
Michigan medical 69 : 1970, 873
in Presse Médicale 79, 9 : 1971, 390

60 - FABRE R. TRUHAUT R.
Précis de toxicologie 1965 Sedes Paris p. 608

61 - FANGET-JEANSON
Utilisation des ressources de la mer et rôle de la FAO. Problème d'hygiène alimentaire et de nutrition. Thèse méd. Paris 1970 n° 836, 98 p. multigr.

62 - FARHI M. et coll.
Mercure
Institut National de Sécurité. Fixe toxicologique n° 55

63 - FELTON J.S. and all.
Heavy metal poisoning : mercury and lead.
Ann. Intern. Med. 76, 5 : 1972, 779-92

64 - FISCHER H.
Uber den Nachweis von Schwermetallen mit Hilfe von "Dithizon"
Z. Angew. chem. 42 : 1929, 1025-27

65 - FOURNIER E.
Antidotes et chélateurs.
Les cahiers coll. méd. Hop. Paris 10 : 1965, 699-708

66 - FOURNIER E.
Traitement de l'intoxication mercurielle.
EMC 2/1959 - 25 264 A.10

67 - FOURNIER E. GAULTIER M. BOURDON R. EFTHYMIOU M.L.
Dosage du mercure dans les urines, le plasma et les globules rouges. Corrélation bio-cliniques.
Commission des Communautés Européennes Luxembourg
Juillet 1973

68 - FRANKE E. LUNDGREN K.D.
Gewerbehygienische Kontrolle bei Herstellung von Alkylquecksilberbindungen
Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 15 : 1956, 186-202

69 - FREJAUILLE J.P.
Généralités sur la chélation.
J. Europ. Toxical. 1 : 1970, 64-82

70 - FRIBERG L.
Aspects of chronic Poisoning with inorganic mercury.
Nord. Hyg. 32 : 1951, 240-50

71 - FRIBERG and all.
Kidney injury after chronic exposure to inorganic mercury.
Arch. Industr. Hyg. 8 : 1953, 149-53

72 - GAGE J.C.
Distribution et excrétion de vapeur de mercure inhalée.
Brit. J. Industr. méd. 18 : 1961, 287-94

73 - GAGE J.C.
Distribution and excretion of methyl and phenyl mercury salts.
Brit. J. Industr. Med. 21 : 1964, 197-201

74 - GARCIN R. BOUDENE C. GINSBOURG M.
Chorée fibrillaire de Morvan et polyradiculonévrite d'étiologie mercurielle probable.
Rev. Neurol. Fr. 125 : 1971, 322-26

75 - GAULTIER M. FOURNIER E. GERVAIS P.
Deux cas de syndrome néphrotique dans une fabrique de thermomètres.
Soc. Méd. Hop. Paris 119 : 1968, 47-61

76 - GAULTIER M.
Facteurs métaboliques de l'excrétion et de l'accumulation. Journées de toxicologie professionnelle 9 juin 1967 au Collège de France.
Bull. méd. lég. tox. méd. 11 n° 3 : 1968, 180

77 - GEOLOGICAL SURVEY (US) 1970
Mercury in the environment.
Prof. Paper 713 - 67 p.

78 - GOBBATO F. et coll.
Sulla ipertensione arterion da idrargirismo ironico.
Minerva med. 48 : 1957, 1209

79 - GODET J.P.
Contribution à l'étude du tremblement mercuriel.
Thèse Médecine Paris 1955 n° 6 - Imp.

80 - GOLDBERG D.H. CLARKE A.D.
Measurement of mercury in human urine.
J. Clin. Path. 23 : 1970, 178-83

81 - GOLDBERG E.D.
Marine Geochemistry.
Annual Rev. of Physical Chemistry 12 : 1961, 29.

82 - GOLDWATER L.J.
Kidney injury after chronic exposure to mercury.
Arch. Industr. Hyg. 8 : 1953, 588.

83 - GOLDWATER L.J. JACOBS M.B. LADD A.C.
Relationship of mercury in blood and urine.
Arch. Environ Health. 5 : 1962, 537-41

84 - GOLDWATER L.J.
Toxicité du mercure inorganique.
Rev. Hyg. Prof. 15, 2 : 1963, 14

85 - GOLDWATER L.J. LADD A.C. JACOBS M.B.
Significance of mercury in blood.
Arch. Environ Health 9 : 1964, 735-41

86 - GOLDWATER L.J. NICOLAU A. JOAD DA MADEIRA S.
Persistance of mercury in blood and urine following cessation of exposure.
Arch. Environ Health 12, 2 : 1966, 196-8

87 - GOLDWATER L.J.
Mercury in the environment.
Scientific American 224, 5 : 1971, 15-22

88 - GOLDWATER L.J.
Mercury in the environment.
J. Water Pollution Control Fed. 43 : 1972, 1427-8

89 - GOLDWATER L.J.
History of quick silver.
York Press, Baltimore Maryland 1972

90 - GORCEIX A. COSTE F.
Antidotes fondamentaux récents.
Cahiers RMF Nov. 1962, 665-72

91 - GREAUX P.
Du tremblement mercuriel.
Thèse médecine Lyon 1956 n° 112 imp.

92 - GRIEVE W.T. WARD W.M.
Report on organic mercury hazard to persons involved in testing and grading of seed grains.
Occup. Health Rev. 14 : 1962, 14

93 - GRONKA and all.
Mercury vapors exposures in dental offices.
Jour. Am. Dent. Assoc. 81 : 1970, 923-5

94 - HADENGUE et coll.
Note sur l'élimination urinaire du mercure.
Arch. mal. prof. 11 : 1950, 45-7

95 - HADENGUE
Mercure.
EMC méd. du trav. Intox. T 1 - 16 003 A.10 : 1955, 1-4

96 - HANDBOOK of GEOCHEMISTRY (1970)
Mercury vol. II-2 Ed. Springer Verlag.

97 - HAQ I.
Agnosan Poisoning in Man
Br. J. Ind. Med. 1 : 1963, 1579-82

97bis HARISS and all.
Science 170 : 1970, 736-7

98 - HEIMANN H. DENNIS K.L.
Mercury vapor exposure in mercury thermometer.
Monthly Rev. Div. Industr. Hyg. (N.Y.) 25 : 1946, 45

99 - HERRERO N.P.
El Hidrargirismo professional
Med. y Seguridad del Trabajo 1 : 1953, 14-26

100 - HOLSTEIN
Die Gewerbliche Quecksilbervergiftung
Zbl. Gew. Hyg. 14 : 1937, 249-58

101 - HOLSTEIN E.
Grundriss der Arbeitsmedizin
2° Ed. 412 p. J.A. Barth éd. Leipzig

102 - HOOK O. an all.
On alkyl mercury poisoning
Acta med. Scand. 150 : 1954, 131-7

103 - HUNTER D. and all.
Poisoning by methyl mercury compounds
Quart. J. Med. 33 : 1940, 193-214

104 - HUNTER D. LISTER A.
Mercurialentis
Brit. J. Opht. 37 : 1953, 234

105 - HYDRARGYRISME (quelques causes rares d')
Press. Med. 58 : 1950, 1364

106 - IKEDA Y.
Long Term Toxicity of methyl mercury chloride in monkeys
National Inst. of Hyg. Sc. Tokyo. Interim report dec. 1971

107 - JACOBS M.B. LADD A.C. GOLDWATER L.J.
Blood mercury in relation to duration of exposure
Arch. Environ. Health 6 : 1963, 634-7

108 - JACOBS M.B. LADD A.C. GOLDWATER L.J.
Significance of mercury in urine.
Arch. Environm. Health 9 : 1964, 454-63

109 - JALILI M.A. ABASI A.H.
Poisoning by ethyl-mercury toluène sulfonanilide.
Br. J. Ind. Med. 18 : 1961, 303-08

110 - JENNY G.
Les risques d'hydrargyrisme dans les ateliers de fabrication de thermomètres.
Thèse méd. Strasbourg 1959 n° 53, 139 p.

111 - JENNY G. et coll.
Les risques d'hydrargyrisme dans les ateliers de fabrication de thermomètres. Résultats d'une enquête.
Arch. mal. Prof. 21, 7-8 : 1960, 439-53

112 - JENSEN S. JERNELOV A.
Biological methylation of mercury in aquatic organisms
Nature 223, 5207 : 1969, 753-4

113 - JERNELOW
Nordsfork Biocid-information 10 : 1967

114 - JONES A.T. LONGLEY E.O.
Mercury exposure in a Jewelry Molding Process.
Arch. Environ. Health 13 : 1966, 769-75

115 - JOHNSON H. KOUMIDES O.
A propos d'un cas inhabituel d'intoxication par le mercure.
Bull. méd. lég. et tox. méd. 10 : 1967, 185-6

116 - JONES A.T. LONGLEY E.O.
Mercury exposure in a jewelry molding process.
Arch. Environ. Health 13 : 1966, 769-75

117 - JOSELOW M.M. GOLDWATER L.J.
Relationship beetween urinary mercury and protéinuria
Arch. Environ. Health 15 : 1967, 155-9

118 - JOSELOW M.M. GOLDWATER L.J. WEINBERG S.B.
Mercury content of "normal" human tissues.
Arch. Environ. Health 15 : 1967, 64-66

119 - JOSELOW MM. GOLDWATER L.J. ALVAREZ
Occupational exposure among dentists.
Arch. Environ. Health 17, 1 : 1968, 39-43

120 - JOSELOW M.M. RESTITUTIO-RV 12 GOLDWATER L.J.
Salivary excretion of mercury and its relationship to blood and urine mercury
Arch. Environ. Health 17, 1 : 1958, 35-8

121 - JOSELOW M.M. and all.
Mercurialism : environnental and occupational aspects.
Ann. Intern. Med. 76, 1 : 1972, 119-30

122 - KANTARDJIAN
Un syndrome ressemblant cliniquement à la S.L.A. et faisant suite à une intoxication mercurielle chronique
Sem. méd. 11 : 1962, 449

123 - KARHAUSEN L.R.
L'absorption intestinale du cadmium et du mercure.
Comité des Communautés Européennes Luxembourg
Juillet 1973

124 - KASAI T.
Pathogenesis of mercurial salivation in chronic mercurial poisoning.
Jap. J. Pharmacol 5 : 1955, 17-26

125 - KAZANTZIS
Chronic mercury poisoning : clinical aspects.
Ann. Occup. Hyg. 8 : 1965, 65-71

126 - KAZANTZIS A.
Chronic mercury poisoning.
Ann. Occup. Hyg. 8 : 1966, 127-31

127 - KECKES S. MIETTINEN J.K.
Mercury as a marine pollutant.
FAO technical conference on marine pollution
Rome Dec. 1970, 1-18

128 - KITAMURA S.
Application of gaz chromatography to the analyse of alkyl-mercury compounds.
Med. Biol. 72 : 1966, 274-80

129 - KLEIN D.H. GOLDBERG E.D.
Environ. Science Technol. 4 : 1970, 765-68

130 - KLEINFELD M. and all.
Fingernail cystine in chronic mercury exposure.
Arch. Environ. Health 3 : 1961, 676

131 - KNAUER G.A. MARTIN H.
Mercury in a marine pelagic food chain.
Limmol. oceanogr. 17 : 1972, 878-84

132 - KOSMIDER S.
Alkaline phosphatase in the blood and tissues in acute experimental poisoning by mercury vapor.
Exp. med. public health 12 : 1966, 431

133 - KURLAND and all.
World Neurology 1 : 1970, 370

134 - LADD C. GOLDWATER L.J. JACOBS H.B.
Urinary mercury in relation to duration of exposure.
Arch. Environ. Health 6 : 1963, 480-3

135 - LADD A.C. GOLDWATER L.J. JACOBS H.B.
Toxicity of phenyl-mercurials.
Arch. Environ. Health 9 : 1964, 43-51

136 - LAUWERYS R. BUCHET J.P.
Study on the mechanism of lysozome labilization by inorganic mercury in-vitro.
Europ. J. Biochem. 26 : 1972, 535

137 - LAUWERYS R. BUCHET J.P.
Relationship beetween occupational exposure to mercury vapors and biological action.
Arch. Environ. Health : to be published

138 - LEDERBERGER E.
Schweiz Med. Wschr 79 : 1949, 263

139 - LEREBOULLET J. et coll.
Un cas de tremblement mercuriel dans une fabrique de détonateurs.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 63 : 1947, 826

140 - LOB M. VILLA J.L. WARIDEL H.
Le mercuralisme chronique dans la fabrication des chapeaux de feutre.
Praxis 52, 30 : 1963, 942-5

141 - LOB M.
Intoxications chroniques par le mercure dans l'industrie des tubes luminescents
Arch. mal. Prof. 26 : 1965, 289-92

142 - LOCKET S. NAZROO I.A.
Eye changes following exposure to metallic mercury
Lancet 1 : 1952, 528

143 - LOFROTH
Methylmercury
Ecological research comittee, Stockholm March 20, 1969

144 - LUND R.P. TILLGREN C.
Nephrosis in chronic mercury poisoning
Nord. med. 50 : 1953, 1018-9

145 - LUNDGREN and all.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 20 : 1967, 164

146 - MAC GEORGE J.R.
Mercurial stomatitis
J. Amer. Dent. Assoc. 22 : 1935, 60-63

147 - MALOOF C.C.
Role of porphyrins in occupational diseases significance of coproporphyrinuria in Lead workers.
Arch. Industr. Hyg. 1 : 1950, 296-307

148 - MAMBOURG A.H. RAYNAUD C.
Etude à l'aide d'isotopes radioactifs du mécanisme de l'excrétion urinaire du mercure chez le lapin.
Rev. française Etudes clin. et Biol. 1 0 : 1965, 414-18

149 - MARIA B. (de) BEGGI (D)
L'alveolisi dei mascellari sintome precoce del mercurialismo professionale.
Folia med. 2 : 1958, 221-32

150 - Maximum Allowable concentrations of toxic substances in industry.
Proceedings of the first international symposium . Copenhague April 1959.
Pure Appl. chem. 3 : 1961, 1-373

151 - MEINK F.
Les eaux résiduaires industrielles.
Ed. Masson Paris 1970 - 866 p.

152- MELVILLE K.I.
Concerning the mechanism of mercurial salivation.
Arch. Int. Parmacodynamin. 37 : 1930, 143-54

153 - MERCK Index (the) 8° Ed. published by Merck and Co.
Rahway N.J. - USA p. 662

154 - MERCURE
A.C.M.S. Fiche toxicologique J.D. 11. 1962

155 - Mercure, Arsenic, Plomb : concentrations normales
Arch. mal. Prof. 29, 3 : 1968, 153-4

156 - Mercure et ses composés
Liste européenne des maladies professionnelles.
Notice A 6 - 1253/V/69 F.

157 - Mercure (une intoxication par les sels organiques de)
Presse médicale 78, 37 : 1970, 1652

158 - Mercure (les océans se chargent de)
Presse médicale 79, 3 : 1971, 102

159 - Mercury menace (more about the)
In Food losmet toxical 6, 3 : 1968, 397-400

160 - MESMAN B.
Determination of mercury in urine by atomic absorption.
Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 31 : 1970, 701-04

161 - MEYER A.
Mercury poisoning ; a potential hazard to dental personnal.
Dent. Prof. 2 : 1962, 190-1

162 - MICHELIS F. (de)
Estomatologia de los obreros espuetos o afectos de intoxicacion profesional : hidrargirismo.
Med. y seguridad del trabajo 2 : 1954, 16-22

163 - MILLER G.E. and all.
Mercury concentration in museum specimens of Tuna and Swordfish.
Science 175, 4026 : 1972, 1121-2

164 - MILLER and all.
Absorption, distribution and excretion of phenylmercuric acetate.
Tox. Appl. Pharmacol. 2 : 1960, 344 - 52

165 - MILLER V.L. and all.
Absorption, distribution and excretion of ethylmercuric chloride.
Tox. Appl. Pharm. 3 : 1961, 459-68

166 - MOSKOWITZ S.
Exposure to mercury in industry.
Div. Ind. Hyg. safety standards 29 : 1950, 17-20

167 - Moules (Analyse de la pollution des)
"Que choisir" ? 72 : 1973, 5-13

168 - Moules (alerte aux)
Sem. Hop. Paris (supplément information) :
26 janvier 1973 p 11 - 14

169 - MULLER W.
Modifications de quelquss enzymes du sérum chez les travailleurs avec des expositions différentes au mercure, dans une fabrique de thermomètres.

Z. ges. Hyg. Grenzgeb Dtsch 17 : 1971, 834-6

170 - NEAL P.A. JONES R.P.
Chronic mercurialism in the hatter's fur cutting industry
J.A.M.A. 110 : 1938, 337

171 - NEAL P.A. and all.
Mercurialism and its control in the felt hat industry.
Public health bulletin 263 : 1941

172 - NICAISE C.
Prévention et dépistage de l'hydrargyrisme chronique.
Intérêt du dosage du mercure urinaire par une méthode rapide.
Cahiers méd. trav. 1970, 3-9

173 - NICOLET S.
La prévention des maladies professionnelles dues au mercure.
Z. Präventiumed 1 : 1956, 97-106

174 - NIELSEN-KUDSK F.
Absorption of mercury vapor from the respiratory tract in man.
Acta Pharmacol. 23 : 1965 250,262

175 - NJEMIROVSKIJ Z.
Oral manifestations in occupational mercury poisoning.
Arch. Hig. Rada. 3 : 1952, 463
Analys. in industr. Hyg. occup. Med. 8 : 1953, 86

176 - NIXON G.S. SMITH H.
Hazard of mercury moisoning in the dental surgery.
J. Oral therap. Pharmacol. 1 : 1965, 512-4

177 - NOE F.E.
L'hydrargyrisme chronique.
Industr. med. and surgery 29 : 1960, 559-64

178 - NORSETH T. CLARKSON T.W.
Arch. environ Health 22 : 1971, 568

179 - NUZZI R.
Toxicity of mercury to phytoplancton
Nature 237, 5349 : 1972, 38-40

180 - O.E.C.D. (1972)
Groupe sectoriel sur la présence non-délibérée des composés chimiques dans l'environnement.
Rapport 86176 - 68 p

181 - OIKAWA F.
Study on occupational mercury poisoning.
J. Sir. Lab. 31 : 1955, 11-18, 82-87, 133-140

182 - ORDONEZ and all.
Estudio epidemiologico de una enfermedad considerada como encefalitis en la region de las altos de Guatemala.
Boll. Sanit. Panam. 60 : 1966, 510-9

183 - PASSOW H. and all.
The general pharmacology of the heavy metals.
Pharmacol. rev. 13 : 1961, 185-224

184 - PATTY F.A.
Industrial hygiene and toxicology.
2° ed. revised. Interscience publisher.

185 - PERALES N. AGUIRRE M.
El signe de ATKINSON en los obreros de mercurio.
Med. y Seguridad del Trabajo 2 : 1953, 6-9

186 - PERDRIZET J.
Le purpura mercuriel.
These médecine Paris 64 p. 1944

187 - PEREGUD E. KUZMINA E.
Determination of small amounts of mercury in Saliva
Lab. Prakt 5 : 1937, 36

188 - PESTEL M.
La maladie de Minamata.
Presse médicale 69 : 1961, 1252

189 - PIEDELIEVRE R. DEROBERT L. HAUSSER G.
L'intoxication par le mercure.
Abrégé de médecine légale 1947 : 128-30
J.B. Baillère et fils Ed.

190 - PIEDELIEVRE R. FOURNIER E.
Métaux lourds.
Médecine légale 2 : 1963, 1229-34
J.B. Baillère et fils Ed.

191 - PIGA B.
Intoxication professionnelle par le mercure.
E.M.C. 160 003 A 50 - 4 - 1960

192 - PLICHET A.
Presse médicale 85 : 1958, 1922

193 - POLLET L.
L'hydrargyrisme professionnel.
Arch. mal. prof. 2 : 1939, 385-94

194 - POLLET L.
Intoxication professionnelle par le mercure.
E.M.C. Médecine du travail intoxication 1.
16 003 A 50 : 1955, 1-6

195 - READ J.
Prelude to chemistry
London 1936 - G. Bell and sons.

196 - RAEDER M.G. SNEKVIK E.
Kgl. Norske. Videnskab. Selskab. Far-handl. 21 : 1949, 102-109

197 - RAMEL
Oikos 9 (supplément) : 1967, 35

198 - RENTOS P.G. SELIGMAN E.J.
Relationship beetween environmental exposure to mercury and clinical observation.
Arch. Environ. Health 16, 6 : 1968, 794-800

199 - RICHARD E.
Le tremblement mercuriel dans la fabrication des baromètres et thermomètres à mercure.
Thèse médecin Paris 1949 69 p.

200 - ROELS H. BUCHET J.P. LAUWERYS R.
International symposium on subcellular methodology
University of Surrey 1973

201 - ROSSELIN G. SEGRESTAA J.M.
L'intoxication mercurielle.
Gaz. méd. Fr. 68 : 1961, 1223-9

202 - ROTH G.D. GREEN U.A.
Student and faculty urinary levels.
J. Dent. Res. USA 51 : 1972, part 2, 1515

203 - ROUECHE B.
Annals of medecine.
The New Yorker August 22, 1970, 64-81

204 - RUCKER R.
Effects of mercurials compounds on fishs and humans.
Bull. off. int. Epizoot. 69 : 1968, 1431-7

205 - RUSSEL D. SNYDER M.
Congenital mercury poisoning.
The New Engl. J. of Med. 284 : 1971, 1014-15

206 - SARFATI D.
Le risque mercuriel en pratique dentaire.
Thèse dentaire Paris 6 - 1972 n°14 dactyl.

207 - SAVICEVIC et coll.
Observations relatives à l'étude des intox. prof. par le mercure.
14° congrès Méd. du Travail n° 62 : 1963, F 96

208 - SEIFFERT P. NEUDERT H.
Zur Frage der gewerblichen quecksilber-vergiftang
Zbl Arbeitsmed 4 : 1954, 129-137

209 - SIEDLECKI J.T.
Long-term exposure of dentists to mercury.
J.A.M.A. 215 : 1971, 647

210 - SAHA J.G.
Significance of mercury in the environment.
Residue Rev. 42 : 103-63 - 1972

211 - SHAKLETTE H.T.
Mercury content of plants.
Geol. Sur. USA Prof. paper 1970 n° 713 - 35-36

212 - SHOIB M.O. GOLDWATER L.J. SASS M.
A study of mercury exposure.
Americ. Industr. Hyg. Ass. quart. 10 : 1949, 29

213 - SIMONIN C.
Médecine du travail 2° éd. Paris Maloine. 1956

214 - SJOSTRAND B.
Determinationa of mercury in biological and organic materials by activation analysis.
Anal. chem. 36 : 1964, 814-9

215 - SKERFUING
Cited in LOFROTH : methylmercury

216 - SMITH A.R. GOLDWATER L.J. and all.
Mercury exposure in the Furfelt hat industry.
Monthly Rev. NY State Department of Labor 28 : 1949, 17 et 21

217 - SMITH A.R. MOSKOWITZ S.
Urinary excretion of mercury.
Rev. div. industr. Hyg. Safety standards 27 : 1948, 45

218 - SMITH J.C. WELLS A.R.
A biochemical study of the urinary protein of men exposed to metallic mercury.
Brit. J. Industr. med. 17 : 1960, 205-8

219 - SOMERS E.
Mercury contamination of foods.
Food Cosmet. Toxic. 10, 1 : 1972, 112-3

220 - SNEDECOR G.W.
Statistical methods : Spearman rank correlation coefficient.
Ed. 5 Ames, Iowa. Iowa State college Press, 1957

221 - SOUDAN F.
La contamination des animaux marins par le mercure.
Conseil sup.de l'hygiène publique de France.
Séance du 8 mai 1973.

222 - STECK H.
La neurasthénie mercurielle.
Rev. méd. Suisse romande 60 : 1940, 649-55

223 - STICH W.
Delta-aminolevulinacidurie, Ein nenes biochemisches und diagnostiches Kriterium der Bleivergiftung
Klin. Wschr. 39 : 1961, 338-41

224 - STOCK A. CUCUEL F.
Die Verbreitung des Quecksilbers.
Naturwissenschaften 22-24 : 1934, 390-3

225 - STOCK
Die Chronische Quecksilber und Amalgamvergiftung.
Arch. Gewerbepathol. Gewerbehyg. 7, 1936 : 388-413

226 - STORLAZZI E.D. ELKINS H.B.
Significance of urinary mercury.
J. Indust. Hyg. Toxicol. 23 : 1941, 459

227 - SUZUKI and all.
Comparison of mercury contents in maternal blood, umbilical cord blood and placental tissues.
Bull. Environ. Contamin. Toxical 5, 6 : 1970, 502-509

228 - SZEP
Weitere Beiträge zur Kenntnis des quecksilbergehalt des menschlichen kärpers.
Biochem. Z. 307 : 1940, 79-81

229 - TAKIZAWA Y. KOSAKA T. and all.
Studies on the cause of the NIIGATA episode of MINAMATA disease outbreak.
Acta Med. Biol. Jap. 19 : 1972, 194-206

230 - TAMIR M. and all.
Intoxication au mercure d'origine insoupçonnée.
Brit. J. Ind. Méd. 21 : 1964, 299-303

231 - TARA et coll.
Un signe précoce d'hydrargyrisme : l'alvéolyse des maxillaires.
Arch. mal. prof. 13 : 1952, 478-81

232 - TAWAST and all.
Blood counts of industrial workers exposed to vaporized mercury and chlorine.
Ann. med. Intern. Fenn. 45 : 1956, 59

233 - TEISINGER J. FISEROVA V.
Pulmonary retention and excretion of mercury vapors in man.
Industr. Med. Surg. 34 : 1965, 580-4

234 - TEJNING
Public statement Nov. 14 1967

235 - TEJNING
Report 68-02-20 University Hospital, Lund, Sweden, 1968.

236 - THIBAUD Y.
Le mercure chez les animaux marins des côtes françaises.
Commission des Communautés Européennes Juillet 1973

237 - THIERRY C.
Hydrargyrisme et cure thermale.
Arch. mal. prof. 16 : 1955, 67-8

238 - THOMAS B. EYL M.D.
Organic mercury food poisoning.
New England J. of Med. 284, 13 : 1971, 706-14

239 - Treshold Limit Values (Commitee on)
Amer. Industr. Hyg. Ass. J. 23 : 1962, 419

240 - TROISI F.M. SAMAIA M.
Casi di idrargirismo tra addetti alla fabricazione di termometri clinici.
Riv. Infort. mal. Prof. 42 : 1955, 25-34

241 - TRUHAUT R.
Notion de C.M.A. dans les milieux biologiques.
Journées de Tox. Prof. 9 juin 1967 au Collège de France.
Bull. méd. lég. et tox. méd. 11 n° 3 : 1968, 180

242 - TOKUAMI H.
Medical aspects of Minamata disease.
Rev. Intern. Oceanogr. Med. 13-14 : 1969, 5-35

243 - TOMPSETT S.L. SMITH D.L.
Mercury in biological material.
J. Clin. Path. 12 : 1959, 219-21

244 - TOURAINE R. DEGOS R. GUILAINE J.
Erythème mercuriel accidentel.
Arch. mal prof. 27 : 1966, 912-3

245 - TURNEY W.G.
Mercury pollution : Michigan's action program.
J. Biol. Chem. 246 : 1971, 3663-71

246 - TURRIAN H. et coll.
Industriehygienische und medizinische Untersuchungen in quecksilberbetrieben.
Schweiz Med. Wschr. 86 : 1956, 1091

247 - UI J.
Minamata disease and water pollution by industrial waste.
Rev. Intern. Oceanogr. med. 13-14 : 1969, 37-44

248 - UI J.
Mercury pollution of sea and fresh water and its accumulation into water biomass.
Rev. Intern. Oceanogr. med. 22-23 : 1971, 79-127

249 - UVELUX
Appareil destiné à la détection continue des vapeurs de mercure. N° UV 52 701/A1
Société ICARE - 128, rue du Prado à Marseille

250 - VIC-DUPONT
A propos de l'hydrargyrisme chronique.
Entretien de Bichat 1961 - Ed. Exp. Scient. Fr.

251 - VIGLIANI E.C. BALDI G.
Una insolita epidemia di mercurialismo in una fabbrica di capelli di feltro.
Med. d. lavoro 40 : 1949, 65-71

252 - VIGNOLI L. et coll.
Etat actuel des connaissances sur les diverses formes d'intoxication par la vapeur de mercure.
Arch. mal. prof. 24 : 1963, 709

253 - VOUK U.B.
Respiration for protection against mercury vapor.
Brit. J. Industr. med. 10 : 1963, 69-73

254 - WADA O. and all.
Response to a low mercury concentration of mercury vapor.
Arch. Environ.Health 19 : 1969, 485

255 - WALHBERG P.
Human exposure to mercury to goosander eggs containing methyl mercury.
Acta. med. Scand. 189 : 1971, 235-9

256 - WANBEKE (L. van)
Intérêt de l'étude systématique de la concentration du mercure dans les provinces mercurifères.
Colloque européen mercure-cadmium Juillet 1973

257 - WARREN H.V. DELAVAULT R.E. BARASKO J.
Some observations on the geochemistry of mercury as applied to prospecting.
Econ. Geol. 61 : 1010-28

258 - WEED R. and all.
Interaction of mercury with human erythrocytes.
J. Gen. Physiol. 45 : 1962, 395-410

259 - WEIDNER H.
Quelle est la meilleure manière d'enlever les gouttelettes de mercure tombées dans les rainures du plancher ?
Dtsch. méd. Wschr. 76 : 1951, 219

260 - WESTOO
Var Foda 19 : 1967, 121

261 - WESTOO G.
In chemical Fallout.
Springfield Edit. 75-93

262 - WOLBARSHT M.L. SAX D.S.
Charles II, a royal martyr
Roy. Soc. London Notes records 16 : 1961, 154-7

263 - WOOD and all.
Synthesis of methyl-mercury compounds by extracts of methanogenic bacterium.
Nature 220 : 1968, 173-4

264 - WORMS R. WEILL-HEULOT M. TUBIANA M.
Trois cas de tremblement mercuriel. Effet du traitement par le thiomalate de soude.
Bull. mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 16 : 1948, 478-85

265 - YAVOROVSKAYA S.F.
Decontamination and removal of spilled mercury by ferric chloride.
Analysed in Industr. Hyg. Occup. Med. 3 : 1951, 434

266 - ZEGLIO P.
Gli esiti a distanza del mercurialismo cronico.
Rass. med. industr. 27 : 1958, 427-88

TABLE des MATIERES

Introduction.

Table des abréviations.

Chapitre I - GENERALITES sur le MERCURE -

1. Historique
2. Propriétés physico-chimiques
3. Utilisations
4. Etat naturel
5. Extraction
6. Emplois industriels
7. Emplois en pharmacie

Chapitre II - EXPOSITION ECOLOGIQUE -

1. GEOCHIMIE du MERCURE
2. CONTAMINATION des ETRES VIVANTS et des ALIMENTS :
   - Végétaux
   - Aliments
   - Oiseaux
   - Pollution du milieu marin :
     . Eau
     . Sédiments
     . Organismes marins :
       A - Phyto-zooplancton
       B - Coquillages
       C - Poissons de mer :
         - Thonidés
         - Salmonidés
         - Autres poissons
       D - Poissons d'eau douce

3. CONTAMINATION HUMAINE :

A - Introduction

B - Maladie de MINAMATA

C - Contamination par les semences traitées :

1. Types d'organo-mercuriels utilisés en agriculture
2. Toxicité
3. Intoxication

4. C.M.A. dans l'ALIMENTATION

5. CONCLUSION

Chapitre III - DOSAGES - METABOLISME - NORMES -

- METHODES de DOSAGE du MERCURE :

A - dans les produits biologiques

B - dans l'atmosphère

- DOSAGE du MERCURE chez des SUJETS NON EXPOSES :

1. Urine
2. Sang
3. Salive
4. Tissus
5. Cheveux-ongles

- DOSAGE du MERCURE chez des SUJETS EXPOSES :

A - MERCURE URINAIRE :

1. Relation HgU/intensité de l'exposition
2. Relation HgU/durée de l'exposition
3. Relation HgU/signes cliniques
4. Relation HgU/protéinurie

B - MERCURE SANGUIN :

1. Relation HgS/intensité de l'exposition
2. Relation HgS/durée de l'exposition
3. Relation HgS/type de composé mercuriel utilisé

C - RELATION MERCURE SANGUIN/MERCURE URINAIRE

D - PERSISTANCE de HgU et HgS après l'ARRET de l'EXPOSITION

E - RELATION HgU et HgS avec le MERCURE SALIVAIRE

F - RELATION EXPOSITION/CONSTANTES BIOLOGIQUES

G - ACTION du MERCURE au NIVEAU CELLULAIRE

- NOTION de NORMALITE
- NOTION de C.M.A.
- C.M.A. dans l'INDUSTRIE :
    - mercure inorganique
    - mercure organique

Chapitre IV - EXPOSITION PROFESSIONNELLE -

1. HYDRARGYRISME :
    - Historique
    - Etude clinique
2. EXPERIENCE du SERVICE
    - Consultation des maladies professionnelles
    - Examens systématiques : résultats de 2 enquêtes :
        . S.A.F.T.
        . S.F.P.
3. PROPHYLAXIE :
    A - Collective
    B - Individuelle
    C - Médicale
4. LEGISLATION

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE.